

# **Körperliche Aktivität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Lev Lipovskiy, geb. 08.08 1991 in Tula, Russland

angefertigt an der Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie,  
Nephrologie und Rheumatologie, Abteilung Rheumatologie

Betreuer:

PD Dr. med. Olga Seifert, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und  
Rheumatologie, Abteilung Rheumatologie

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 22.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Bibliographische Beschreibung.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einführung.....</b>	<b>11</b>
1.1 <i>Systemischer Lupus erythematoses</i> .....	11
1.1.1 Definition der Erkrankung .....	11
1.1.2 Epidemiologie .....	11
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	12
1.1.4 Klinisches Bild und Diagnostik .....	15
1.1.5 Therapie des SLE.....	22
1.2 <i>Körperliche Aktivität</i> .....	23
1.2.1 Gesundheitliche Vorteile von körperlicher Aktivität für die Allgemeinbevölkerung.....	23
1.2.2 Körperliche Aktivität bei rheumatischen Erkrankungen und SLE .....	26
1.3 <i>Messung der körperlichen Aktivität</i> .....	28
1.3.1 Subjektive Erfassung der alltäglichen körperlichen Aktivität .....	28
1.3.2 Objektive Messung der körperlichen Leistung .....	29
1.4 <i>Zielsetzung und Fragestellung</i> .....	30
<b>2. Methoden .....</b>	<b>32</b>
2.1 <i>Patienten</i> .....	32
2.2 <i>Fragebogensammlung und standardisierte Scores</i> .....	33
2.3 <i>Messung der körperlichen Leistung</i> .....	41
2.3.1 Ausschlusskriterien für den Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtest .....	41
2.3.2 Durchführung des Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtestes .....	42
2.4 <i>Bestimmung der IL-6 Plasmakonzentration</i> .....	44
2.4.1 Blutentnahmen.....	44
2.4.2 Labormessung .....	44
2.5 <i>Statistische Auswertung</i> .....	45
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
3.1 <i>Klinische Charakterisierung der Patienten</i> .....	46
3.2 <i>Subjektiv erfasste körperliche Aktivität</i> .....	55
3.2.1 Subjektive Bewertung der Hürden für körperliche Aktivität .....	56
3.2.2 Klinische Parameter und subjektiv erfasste, alltägliche körperliche Aktivität .....	59
3.3 <i>Ergebnisse der Messung körperlicher Leistung</i> .....	69
3.3.1 Ergebnisse des Zwei-Minuten-Gehtests .....	69
3.3.1.2 Einfluss allgemeiner Faktoren auf den Zwei-Minuten-Gehtest.....	70
3.3.1.3 Vergleich mit Referenzgrößen für gesunde Erwachsene .....	71
3.3.1.4 Leistungsschwache versus leistungsstärkere Patienten.....	72
3.3.2 Ergebnisse des Sechs-Minuten-Gehtests .....	79

3.3.2.1 Einfluss der allgemeinen Faktoren auf den Sechs-Minuten-Gehtest .....	81
3.3.2.2 Vergleich mit Referenzgrößen für gesunde Erwachsene .....	81
3.3.2.4 Leistungsschwache versus leistungsstärkere Patienten .....	83
3.4 Vergleich der Methoden für die Erfassung der körperlichen Aktivität .....	90
3.4.1 Vergleich der selbstberichteten körperlichen Aktivität: IPAQ- vs. GPAQ-Fragebogen .....	90
3.4.2 Vergleich der Messergebnisse körperlicher Leistung: Zwei-Minuten- vs. Sechs-Minuten-Gehtest .....	93
3.4.3 Messung der körperlichen Aktivität: Fragebogen für alltägliche Aktivität vs. körperlichen Leistung .....	97
3.5 Risikofaktoren für reduzierte körperliche Aktivität .....	99
3.5.1 Risikofaktoren für eine niedrige subjektiv erfasste alltägliche körperliche Aktivität .....	99
3.5.2 Risikofaktoren für eine verminderte körperliche Leistung .....	104
<b>3.6 Inflamationsparameter im Zusammenhang mit den in der aktuellen Arbeit erfassten Faktoren .....</b>	<b>106</b>
3.6.1 Zusammenhänge zwischen IL-6 und klinischen Variablen .....	109
3.6.2 Risikofaktoren für einen erhöhten IL-6-Serumspiegel .....	114
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>117</b>
4.1 Klinische Charakterisierung der Patienten .....	117
4.2 Subjektiv erfasste alltägliche körperliche Aktivität .....	118
4.3 Ergebnisse der Messung der körperlichen Leistung .....	120
4.4 Vergleich der Methoden für die Erfassung der körperlichen Aktivität .....	123
4.5 Risikofaktoren für eine niedrige körperliche Aktivität .....	126
<b>4.6 Inflamationsparameter im Zusammenhang mit in dieser Arbeit erfassten Faktoren .....</b>	<b>128</b>
<b>5. Zusammenfassung der Arbeit .....</b>	<b>131</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>135</b>
<b>Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit .....</b>	<b>145</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>146</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>147</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien (Aringer et al., 2019) .....	19
Abbildung 2: Mögliche Auswirkungen regelmäßiger KA und akuter Trainingsreize auf zirkulierendes IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) (nach: Fischer et al., 2007).....	25
Abbildung 3: Mittelwerte der SF-36-Skalen bei SLE-Patienten und Frauen der Normstichprobe .....	51
Abbildung 4: Treiben Sie aktiv und regelmäßig Sport?.....	55
Abbildung 5: Anteil der inaktiven Patienten in der Kohorte.....	55
Abbildung 6: Bewertung der allgemeinen Gründe, um keinen Sport zu treiben, auf einer Skala von 0 bis 10, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall an. ....	57
Abbildung 7: Bewertung der allgemeinen Gründe, um keinen Sport zu treiben, auf einer Skala von 0 bis 10, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall an. ....	57
Abbildung 8: SLEDAI-Mittelwerte von der drei Gruppen mit unterschiedlicher der körperlichen AktivitätKA .....	60
Abbildung 9: Neuropsychiatrische Beteiligung der drei IPAQ-Gruppen laut dem SLICC/ACR Damage Index .....	61
Abbildung 10: 2-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte.....	70
Abbildung 11: Abweichungen vom Vorhersagewert der einzelnen Teilnehmer mit Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung .....	71
Abbildung 12: Abweichungen vom Vorhersagewert in der Gesamtkohorte .....	72
Abbildung 13: Der Body-Mass-Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	73
Abbildung 14: Körperliche Funktionsfähigkeit im SF-36-Fragebogen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv.....	76
Abbildung 15: 6-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte.....	80
Abbildung 16: Abweichungen vom Vorhersagewert in der Gesamtkohorte .....	81
Abbildung 17: Abweichungen vom Vorhersagewert jedes einzelnen Teilnehmers mit Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung .....	82
Abbildung 18: Das Alter bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv ...	84
Abbildung 19: Der Body-Mass-Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	84
Abbildung 20: Körperliche Funktionsfähigkeit laut des SF-36-Fragebogens bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv.....	87
Abbildung 21: Körperliche Gesamtaktivität gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall an .....	91
Abbildung 22: Sitzzeit pro Tag gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall.....	92
Abbildung 23: Zurückgelegte Distanz: 2-Minuten-Gehtest vs. ersten, zweiten und dritten 2-minütigen Intervalle des 6-Minuten-Gehtestes, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall.....	94
Abbildung 24: Die Bereitschaft für die Teilnahme und die Absagequote beim 2- und 6-Minuten-Gehtest .....	96
Abbildung 25: Körperliche Beeinträchtigung: 2- vs. 6-Minuten-Gehtest. Signifikante Unterschiede gesondert markiert.....	96
Abbildung 26: Absolute Risiken in die IPAQ-Gruppe „low“ eingruppiert zu werden in Abhängigkeit von den gesundheitsbezogenen Risikofaktoren .....	102
Abbildung 27: Absolute Risiken in die IPAQ-Gruppe „low“ eingruppiert zu werden in Abhängigkeit von den lebensstilbezogenen und psychologischen Risikofaktoren sowie Fatigue.....	103
Abbildung 28: Absolute Risiken für eine schwächere Leistung im 2-Minuten-Gehtest .....	105
Abbildung 29: Serum-Konzentrationen von IL-6 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv im 2-Minuten-Gehtest.....	108
Abbildung 30: Serum-Konzentrationen von IL-6 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv im 6-Minuten-Gehtest.....	108
Abbildung 31: Absolute Risikoveränderung für erhöhte IL-6-Konzentration in Abhängigkeit von den ausgewählten Risikofaktoren.....	116
Abbildung 32: Signifikante Zusammenhänge mit körperlicher Inaktivität bei SLE-Patienten .....	129

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Manifestationen von SLE und Prävalenz über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg. Die Zahlen geben den Prozentsatz der Patienten an, die die Manifestation irgendwann im Laufe der Krankheit haben (nach: Kasper et al., 2015).....	15
Tabelle 2: ACR-1997-Klassifikationskriterien für Diagnose des systemischen Lupus erythematoses.....	18
Tabelle 3: Relative Risikominderungen beim Vergleich von körperlich aktiven und inaktiven Personen .....	24
Tabelle 4: MET-Werte für einzelnen Aktivitäten laut des Auswertungsprotokolls des IPAQ (Sjöström et al., 2005).....	34
Tabelle 5: Demographische Determinanten des Patientenkollektivs.....	46
Tabelle 6: Krankheitsaktivitätsindex bei SLE-Patienten.....	46
Tabelle 7: Erkrankungsdauer und Organschäden laut des SLICC/ACR Damage Index.....	47
Tabelle 8: Health Assessment Questionnaire Disability Index bei SLE-Patienten .....	48
Tabelle 9: Schmerzintensität auf numerischen Ratingskalen .....	48
Tabelle 10: Neuropathische Schmerzkomponenten bei SLE-Patienten.....	48
Tabelle 11: Die Schmerzintensitäten auf drei numerischen Ratingskalen sind höher bei Patienten mit neuropathischen Schmerzkomponente.....	49
Tabelle 12: Mittelwerte der FACIT-Fatigue-Skala bei SLE-Patienten.....	49
Tabelle 13: Mittelwerte der MFI-Skalen für Fatigue bei SLE-Patienten und Frauen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung nach Schwarz et al. (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).....	50
Tabelle 14: SF-36 bei SLE-Patienten: KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz.....	50
Tabelle 15: Depressive Verstimmung gemessen mit dem Beck-Depressions-Inventar II bei SLE-Patienten.....	51
Tabelle 16: Stresserleben und Ausprägung der Angst-Symptome bei SLE-Patienten (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).....	52
Tabelle 17: Body-Mass-Index bei SLE-Patienten .....	52
Tabelle 18: Rauchverhalten bei SLE-Patienten .....	52
Tabelle 19: CRP- und IL-6-Werte bei SLE-Patienten .....	53
Tabelle 20: Der ANA-Titer bei SLE-Patienten.....	53
Tabelle 21: Anti-ds-DNA-AK bei SLE-Patienten .....	53
Tabelle 22: Komplementverbrauch bei SLE-Patienten .....	54
Tabelle 23: Medikamentöse Therapie bei SLE-Patienten.....	54
Tabelle 24: Selbst erstellter Fragebogen bezüglich der körperlichen AktivitätKA (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).....	58
Tabelle 25: Selbsterstellter Fragebogen bezüglich KA (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	59
Tabelle 26: Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer in den drei IPAQ-Gruppen .....	59
Tabelle 27: SLE-Krankheitsaktivitätsindex (SLEDAI) in den drei IPAQ-Gruppen .....	60
Tabelle 28: Vergleich der drei IPAQ-Gruppen bezüglich der Organschädigung anhand des SLICC/ACR Damage Indexes .....	61
Tabelle 29: Vergleich der drei IPAQ-Gruppen bezüglich der Organschädigung anhand des SLICC/ACR Damage Indexes (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	62
Tabelle 30: Einzelne neuropsychiatrische Schäden in den drei IPAQ-Gruppen der Organschädigung anhand des SLICC/ACR Damage Indexes .....	63
Tabelle 31: HAQ Disability Index bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen .....	63
Tabelle 32: PainDETECT-Summenwert und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für neuropathische Schmerzkomponenten in den drei IPAQ-Gruppen .....	64
Tabelle 33: Schmerzempfindung auf numerischen Ratingskalen von 0 bis 10 des PainDETECT-Fragebogens (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).....	64
Tabelle 34: Fatigue-Skalen der drei IPAQ-Gruppen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	65
Tabelle 35: Ausprägung und Häufigkeit der depressiven Symptome gemessen mit dem BDI-II in den drei IPAQ-Gruppen .....	66
Tabelle 36: Ausprägung der psychischen Symptome in den drei IPAQ-Gruppen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).....	66

Tabelle 37: SF-36 bei drei IPAQ-Gruppen der SLE-Patienten (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung): KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz ...	67
Tabelle 38: Häufigkeit der antirheumatischen Medikamente in den drei IPAQ-Gruppen .....	68
Tabelle 39: Body-Mass-Index bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen .....	69
Tabelle 40: Rauchverhalten bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen .....	69
Tabelle 41: Korrelation zwischen zurückgelegter Gehstrecke und anthropometrischen Merkmalen und dem Alter bei SLE-Patienten .....	70
Tabelle 42: Anthropometrische Merkmale bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE- Patientenkollektiv .....	73
Tabelle 43: SLICC/ACR Damage Index und SLEDAI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	74
Tabelle 44: Organbeteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	75
Tabelle 45: SF-36 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychi psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz .....	76
Tabelle 46: HAQ-DI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	77
Tabelle 47: PainDETECT-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE- Patientenkollektiv .....	77
Tabelle 48: Fatigue-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	78
Tabelle 49: Psychologische Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE- Patientenkollektiv .....	78
Tabelle 50: Häufigkeit der verschiedenen Medikamente in zwei anhand des Unterschreitens im 2- Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen .....	79
Tabelle 51: Korrelation zwischen zurückgelegter Gehstrecke und anthropometrischen Merkmalen und Alter bei SLE-Patienten .....	81
Tabelle 52: Anthropometrische Merkmale und das Alter bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	83
Tabelle 53: Organbeteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	85
Tabelle 54: SLEDAI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	86
Tabelle 55: SF-36 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung): KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychi psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz .....	86
Tabelle 56: HAQ-DI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	87
Tabelle 57: PainDETECT-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE- Patientenkollektiv .....	88
Tabelle 58: Fatigue-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv .....	88
Tabelle 59: Psychologische Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE- Patientenkollektiv .....	89
Tabelle 60: Häufigkeit der verschiedenen Medikamente in den zwei anhand des Unterschreitens im 6-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen .....	89
Tabelle 61: Körperliche Gesamtaktivität gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	90
Tabelle 62: Sitzzeit pro Tag gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	91
Tabelle 63: Korrelation zwischen quantitativen Variablen von IPAQ- und GPAQ-Fragebogen .....	92
Tabelle 64: Häufigkeit der Klassifizierung in eine der drei Aktivitätskategorien anhand der Daten des IPAQ- und GPAQ-Fragebogens .....	93

Tabelle 65: Korrelation zwischen Aktivitätskategorien des IPAQ- und GPAQ-Fragebogens bei SLE-Patienten.....	93
Tabelle 66: Mittlere zurückgelegte Strecke im 2-Minuten-Gehtest und in 2-minütigen Intervallen des 6-Minuten-Gehtestes .....	94
Tabelle 67: Korrelation zwischen 2- und 6-Minuten-Gehtest sowie dem ersten, zweiten und dritten 2-minütigen Intervall des 6-Minuten-Gehtestes ( $p < 0,001$ ) .....	95
Tabelle 68: Die Bereitschaft für die Teilnahme und die Absagequote beim 2- und 6-Minuten-Gehtest .....	95
Tabelle 69: Korrelation zwischen der zurückgelegten Distanz sowie dem Unterschreiten in den 2- und 6-Minuten-Gehtests und dem Umfang der selbstberichteten körperlichen Arbeit .....	97
Tabelle 70: Die zurückgelegte Strecke sowie das Unterschreiten im 2- und 6-Minuten-Gehtest in den drei IPAQ-Gruppen.....	98
Tabelle 71: Korrelationskoeffizienten zwischen der zurückgelegten Strecke und den angegebenen Sitzzeiten im IPAQ-Fragebogen .....	98
Tabelle 72: Psychologische Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos) .....	100
Tabelle 73: Fatigue-Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos).....	100
Tabelle 74: Gesundheitsbezogene Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos) .....	101
Tabelle 75: Lebensstilbezogene Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos) .....	101
Tabelle 76: Gesundheitsbezogene Risikofaktoren für schwächere Leistungen im 2-Minuten-Gehtest (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos) .....	104
Tabelle 77: Entzündungs- und Autoinflammationsmarker in den drei IPAQ-Gruppen .....	106
Tabelle 78: Entzündungs- und Autoinflammationsmarker in zwei anhand der Abweichung von den Referenzwerten für den 2-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen .....	107
Tabelle 79: Entzündungs- und Autoinflammationsmarker in zwei anhand der Abweichung von den Referenzwerten für den 6-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen .....	107
Tabelle 80: Korrelation zwischen IL-6-Serumspiegel und anthropometrischen Merkmalen und dem Alter bei SLE-Patienten .....	109
Tabelle 81: IL-6 Serumspiegel in drei BMI-Gruppen.....	109
Tabelle 82: Korrelation zwischen dem IL-6-Serumspiegel und dem SLICC/ACR Damage Index, nicht aber mit dem SLEDAI.....	110
Tabelle 83: Korrelation zwischen dem IL-6-Serumspiegel und dem HAQ-DI.....	110
Tabelle 84: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit PainDETECT-Skalen .....	110
Tabelle 85: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit Fatigue-Skalen des MFI-Fragebogens .....	111
Tabelle 86: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit SF-36-Skalen: KÖFU / KÖRO = körperliche Funktionsfähigkeit / Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz .....	111
Tabelle 87: Signifikante schwache Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit vier psychologischen Skalen.....	112
Tabelle 88: Rauchverhalten in zwei IL-6-Gruppen. Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.....	112
Tabelle 89: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit anderen Inflammationsparametern.....	112
Tabelle 90: Medikamente in zwei IL-6-Gruppen .....	113
Tabelle 91: Statistisch signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte IL-6-Konzentration (Schätzung der absoluten Risiken, absolute Risikoveränderung) .....	114
Tabelle 92: Statistisch signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte IL-6-Konzentration (Schätzung der absoluten Risiken, absolute Risikoveränderung) .....	115

## Abkürzungsverzeichnis

2-MGT	2-Minuten-Gehtest
6-MGT	6-Minuten-Gehtest
ACR	American College of Rheumatology
AGES	allgemeiner Gesundheitszustand
ANA	antinukleären Antikörper
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body-Mass-Index
BLyS	B lymphocyte stimulator
BSR	British Society for Rheumatology
EMRO	emotionale Rollenfunktion
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
HAQ-DI	Health assessment Questionnaire Disability Index
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IL-6	Interleukin-6
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KA	körperliche Aktivität
KÖFU	körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	körperliche Rollenfunktion
MW	Mittelwert
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
MGT	Minuten-Gehtest
N	Anzahl
NRS	numerische Rating-Skala
PSQ	Perceived Stress Questionnaire
PSYCH	psychischer Gesundheitszustand
SCHM	Schmerz
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form-36
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic lupus erythematosus disease activity index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology
SLICC/ACR Damage Index	Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index



STAI	State-Trait-Angst-Inventar
SOFU	soziale Funktionsfähigkeit
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
VAS	visuelle Analogskala
$V_{\text{co}_2}$	Kohlendioxidproduktion
VITA	Vitalität
$V_{\text{o}_2}$	Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

## **Bibliographische Beschreibung**

Lev Lipovskiy

Titel: Körperliche Aktivität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes

Universität Leipzig, Dissertation

Texttteil: 120 Seiten, 32 Abbildungen, 92 Tabellen, 169 Literaturstellen

### **Referat:**

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronische Autoimmunerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, deren Begleitsymptome ein potentes Risiko für reduzierte körperliche Aktivität (KA) darstellen. Allerdings existieren gegenwärtig nur wenige Daten über die Prävalenz der alltäglichen KA bei SLE, Faktoren, die KA verringern, und die gegenseitige Beeinflussung von Krankheitssymptomen und KA. Außerdem wurde eine Assoziation zwischen KA und einem niedrigeren Inflammationsniveau in der SLE-Population geprüft. Insgesamt wurden Daten von 99 Patienten erfasst. Krankheitsaktivität, krankheitsbedingten Organschäden, Medikamentenanamnese und Labordaten wurden anhand der Patientenakte erhoben. Schmerzsymptome, Lebensqualität, Fatigue und psychologisches Allgemeinbefinden wurden durch standardisierten Fragebogen erfasst. Die KA wurde in Hinsicht auf berichtete alltägliche Betätigung (IPAQ-Fragebogen) sowie objektive körperliche Leistung (2- und 6-Minuten-Gehtest) gemessen. Aus 73 Serumproben wurde der Interleukinstatus bestimmt. Bei einem relativ hohen subjektiven Niveau der KA konnte eine relativ niedrige objektive körperliche Leistung beobachtet werden. Ein niedrigeres subjektives Niveau der KA war mit neuropsychiatrischer Beteiligung sowie psychologischen Auffälligkeiten, Fatigue und reduzierter Lebensqualität assoziiert. Pulmonale Beteiligung, Diabetes mellitus und ein höherer Body-Mass-Index standen in Zusammenhang mit einer schlechteren Gehleistung. Als weiteres Ergebnis stellte sich eine Assoziation zwischen einem größeren Unterschreiten von normativen Referenzwerten in dem 2- und 6-Minuten Gehtest und höherer IL-6 Konzentration ein. Gleichzeitig war ein höherer IL-6 Spiegel mit größerem Bauchumfang und Adipositas assoziiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit fanden Eingang in folgende Abstract-Veröffentlichungen, darunter sind drei Posterpräsentationen mit einem Posterpreis und ein Vortrag im Rahmen eines internationalen Kongresses sowie ein Vortrag vor der Lupus-Selbsthilfegruppe:

L. Lipovskiy, C. Baerwald, O. Seifert (2017);  
Gründe für physische Inaktivität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses  
**Posterpreis** beim 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) September 2017, Stuttgart, Abstract Nummer: 16358.  
[doi: 10.3205/17dgrh216](https://doi.org/10.3205/17dgrh216)

L. Lipovskiy, C. Baerwald, O. Seifert (2017);  
Reasons for deficiency of physical inactivity in patients with systemic lupus erythematosus  
Posterpräsentation bei European League Against Rheumatism (EULAR) Kongress, Juni 2017, Madrid, Abstract Nummer: THU0277.  
Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76:308-309.

L. Lipovskiy; C.G.O. Baerwald; O. Seifert (2017);  
Einfluss von Depression auf die physische Aktivität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses  
Posterpräsentation beim 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), April 2017, Mannheim, Abstract Nummer: PS54.  
PS54 Der Internist March 2017, Volume 58, [Supplement 1](#), pp 26–27.

L. Lipovskiy (04/2017);  
Körperliche Aktivität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses  
Vortrag vor den Lupus- und Fibromyalgie-Selbsthilfegruppen des Rheumazentrums des Universitätsklinikums Leipzig e. V..

L. Lipovskiy, C. G. O. Baerwald, O. Seifert (2017)  
Impact of psychological factors on physical activity in Patients with systemic lupus erythematosus  
Vortrag beim 12. Scientific Meeting of the German Endocrine-Brain-Immune-Network (GEBIN), März 2017, Münster, Abstract Nummer: OP25.

# 1. Einführung

## 1.1 Systemischer Lupus erythematoses

### 1.1.1 Definition der Erkrankung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische inflammatorische Autoimmunerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis. Er ist durch eine gestörte immunologische Toleranz gegen nukleäre Autoantigene und der daraus resultierenden Schädigung zahlreicher Zellen und Gewebe gekennzeichnet. Klinische Manifestationen sind daher sehr vielfältig und im Gegensatz zu den kutanen Formen des Lupus erythematoses kann nahezu jedes Organsystem von der Krankheit betroffen sein (Bertsias et al., 2012). Am häufigsten kommt es zur Beteiligung von Muskuloskelettal-, Kardiopulmonal- und Immunsystem, peripherem und zentralen Nervensystem, Haut und Nieren. Die Erkrankung verläuft meistens schubweise. Diverse Organsymptome manifestieren sich nicht immer gleichzeitig und können erst später im Verlauf der Krankheit auftreten. Der Schweregrad der Organschädigung und die Breite der klinischen Symptome unterliegen großen individuellen Schwankungen. Zu Beginn und im Laufe der Erkrankung macht sich der SLE auch durch unspezifische Symptome wie Fieber, Arthralgien, Gewichtsabnahme und Müdigkeit bemerkbar (Kuhn et al., 2015c). Charakteristisch für die Krankheit ist eine deutlich verminderte Lebensqualität (Schmeding und Schneider, 2013). Es konnte auch eine verringerte Lebenserwartung nachgewiesen werden, um etwa 20 Jahre bei Frauen und 27 Jahren bei Männern (Mok et al., 2011). Diagnostisch sind neben den klinischen Zeichen auch serologische Parameter, wie antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA-AK), Anti-Phospholipid-Antikörper und eine Reihe von anderen immunologischen Befunden wegweisend (Aringer und Edmund, 2016). Auf der Zytokinebene ist eine Defizienz von IL-2 und eine verstärkte Produktion von IL-6, IL-17 und IL-21 zu beobachten (Ohl und Tenbrock, 2016).

### 1.1.2 Epidemiologie

SLE kann grundsätzlich bei Menschen aller Altersgruppen, Geschlechter und ethnischer Herkunft auftreten (Hahn, 2015). Die Prävalenz der Erkrankung unterscheidet sich jedoch abhängig von der Geschlechterverteilung, geographischen Lage und der ethnischen Struktur der Bevölkerung. So wird in der USA die Prävalenz auf etwa 53 mit fünf bis sieben Neuerkrankungsfällen pro Jahr auf 100 000 Menschen geschätzt (Ward, 2004, Danchenko et al., 2006). SLE tritt dabei häufiger bei Afroamerikanern, Hispanoamerikanern und Asiaten als in der kaukasischen Bevölkerung auf (Danchenko et al., 2006). In der afroamerikanischen

Bevölkerung ist die Prävalenz der Erkrankung etwa dreimal so hoch wie in der weißen US-Bevölkerung (Siegel et al., 1970). In Mitteleuropa liegt die Prävalenz bei 12,5 / 100 000 Frauen (Hahn, 2009). In Deutschland wird die Häufigkeit der Erkrankung mit 36,7 / 100 000 Menschen angegeben (Brinks et al., 2014).

SLE betrifft überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter. Das Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern variiert zwischen 1:5 und 1:9 weltweit (Hahn, 2015, Somers et al., 2007). Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr (Klatt et al., 2003).

### 1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Entstehung des SLE sind bis heute nicht vollständig geklärt. Nach Jahren intensiver Forschung kommt man zu dem Schluss, dass sowohl einige genetische als auch exogene und endogene Komponente dabei eine Rolle spielen. Diese Faktoren führen zum Ausfall der immunologischen Toleranz gegen nukleäre Autoantigene zahlreicher Zellen des menschlichen Körpers (Rekvig und Van der Vlag, 2014).

Erste Hinweise auf mögliche genetische Komponenten in der Ätiologie des SLE lieferten Zwillingsstudien aus den siebziger Jahren. So lag in der Fallserie von *Block et al.* die Konkordanz des SLE für monozygote Zwillingen bei 69 % (Block et al., 1975). In den späteren Untersuchungen konnte man auch eine deutlich höhere Konkordanzrate monozygoter Zwillingen (ca. 25–69 %) gegenüber dizygoten Zwillingen (ca. 2 %) zeigen (Block et al., 1975, Deapen et al., 1992, Grennan et al., 1997). Die Theorie des genetischen Einflusses auf die Entstehung der Krankheit konnte durch weitere Studien unterstützt werden. Laut Alarcon-Segovia et al. (Alarcon-Segovia et al., 2005) ist das relative Risiko für Verwandte eines Patienten mit SLE von der Krankheit betroffen zu sein 5,8 bis 29 Mal höher als für Personen aus der allgemeinen Bevölkerung. Man vermutet auch, dass eine familiäre Häufung in etwa 10 % der Fälle vorhanden ist (Melchers, 2005).

Insgesamt wurden mehr als 140 Gene im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das SLE diskutiert (Rekvig und Van der Vlag, 2014). Man geht heute davon aus, dass nur in einer sehr kleinen Zahl der Fälle (weniger als 5 %) ein einziges Gen für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sein kann. Dazu gehören homozygote Defekte von einzelnen Komplementfaktoren wie C1q, r, s; C2 und C4 (Walport et al., 1998, Mok und Lau, 2003). Für die absolute Mehrheit der restlichen Fälle ist eine Vielzahl von prädisponierenden Genen erforderlich. So ist laut der Einschätzung von *Schur et al.* ein Zusammenspiel von mindestens vier unterschiedlichen Genen für die Entwicklung der Krankheit entscheidend (Schur, 1995).

Anhand ihrer Funktion kann man alle im Zusammenhang mit dem SLE identifizierten Gene in drei großen Gruppen aufteilen: Gene, die die Lymphozytenaktivierung, insbesondere B-Zell Aktivierung, beeinflussen; Gene, die die Signalwege des angeborenen Immunsystems beeinflussen, und Gene, die die Beseitigung von apoptotischem Zellmaterial und Immunkomplexen regulieren (Mohan und Putterman, 2015). Einer der Schlüsselaspekte in der Pathogenese des SLE ist ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion der apoptotischen Zellen und der Beseitigung des apoptotischen Materials. Umweltfaktoren wie UV-Licht, demethylierende Medikamente und Infektionen induzieren einerseits Apoptose und generieren für das angeborene Immunsystem stimulierende DNA und RNA. Andererseits besteht eine Insuffizienz der Abräummechanismen für apoptotisches Material, was in einer verstärkten Synthese der antinukleären Antikörper und der Bildung von Immunkomplexen resultiert. Die Akkumulation der Immunkomplexe führt zur Persistenz der Inflammation und einer Schädigung des Zielgewebes (Salmon et al., 1996).

Die nicht vollständige Konkordanz für SLE in Zwillingsstudien lässt jedoch auch über andere, nicht genetische Pathogenesemechanismen nachdenken. Neben den oben genannten Faktoren wird heutzutage auch die Rolle der Epigenetik erforscht. Epigenetische Mechanismen regulieren die Genexpression ohne dabei die DNA-Sequenz selbst zu verändern. Die Steuerung der Genexpression erfolgt durch drei Hauptmechanismen: DNA-Methylierung, Modifikationen von Histonen und Modifikationen von Mikro-RNAs (Renaudineau und Youinou, 2011). Als Beispiel hierzu kann die demethylierende Wirkung von Procainamid erwähnt werden. Procainamid und eine Reihe von anderen demethylierenden Medikamenten sind dafür bekannt ein Lupus-ähnliches Krankheitsbild auslösen zu können (Richardson et al., 1990). Somit könnten epigenetische Mechanismen das fehlende Glied in der Pathogenesekette zwischen genetischen Risikofaktoren und Umweltfaktoren darstellen (Bertsias et al., 2012).

Zu den potenziellen Umweltrisikofaktoren gehören das schon oben genannten UV-Licht und die demethylierenden Medikamente. Da die Erkrankung überwiegend Frauen betrifft, wird auch die Rolle der weiblichen Geschlechtshormone diskutiert. Laut Beobachtung von *Lahita et al.* hatten SLE-Erkrankte einen veränderten Östrogenmetabolismus mit erhöhter Produktion von 16-alpha-Hydroxyöstron (Lahita et al., 1985). Diese Veränderung war bei Patienten beider Geschlechter nachweisbar, wobei bei Frauen zusätzlich die Konzentration des Estriols im Vergleich mit gesunden Probandinnen höher war. Es gibt auch Daten, die zeigen, dass Östrogene und Prolaktin eine Autoimmunreaktivität verstärken können (Shelly et al., 2012, Cunningham und Gilkeson, 2011). Es wurde auch eine Assoziation mancher

infektiöser Agenzien mit der Erkrankung festgestellt. Die höchste Evidenz besteht zur Zeit für das Epstein-Barr-Virus und humane endogene Retroviren (Nelson et al., 2014).

Auf der Zytokinenebene besteht ein Ungleichgewicht zwischen den pro- und antiinflammatorischen Mediatoren. Die Produktion von antiinflammatorischem IL-2 durch T-Zellen ist im Gegensatz zu den anderen Zytokinen verringert, was zur Reduktion der Zahl von regulatorischen T-Zellen und im Endeffekt zur verstärkten Autoimmunreaktivität führt (Solomou et al., 2001, Lieberman und Tsokos, 2010, Ohl und Tenbrock, 2016). Zu den proinflammatorischen Lupus assoziierten Zytokinen gehören unter anderem IL-6, Typ-I- (alle Interferone außer Interferon- $\gamma$ ) und Typ-II-Interferone (Interferon- $\gamma$ ) sowie TNF- $\alpha$ , IL-10, 17, 23 und IL-4. Diesen Mediatoren wird eine stimulierende Wirkung auf die Produktion von Autoantikörpern zugeschrieben (Tsokos et al., 2016, Dean et al., 2000). Als Schlüssel-Zytokine gelten laut Tsokos et al. dabei Typ-I- und Typ-II-Interferone (Tsokos et al., 2016), deren Anstieg sogar einige Jahre der Antikörperpositivität vorausgeht (Lu et al., 2016, Munroe et al., 2016). Typischer Vertreter der Typ-I-Interferon-Familie ist Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), welches in der Immunologie vor allem für seine antivirale Wirkung bekannt ist. Seit einigen Jahren mehren sich die Daten, dass IFN- $\alpha$  auch für Aktivierung der B-Zellen durch Hochregulation von BLyS (*B lymphocyte stimulator*) verantwortlich ist (Ittah et al., 2006, Baccala et al., 2007). Viele andere Zytokine wie IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, 17 tragen zur verstärkten Expression des Typ-I-Interferons bei (Tsokos et al., 2016).

Mehrere Autoren berichteten, dass mittlere Serumwerte von IL-6 bei SLE-Patienten signifikant höher als bei gesunden Patienten der Kontrollgruppe sind (Ripley et al., 2005, Umare et al., 2014, Grondal et al., 2000). Allerdings konnten Grondal et al. und Ripley et al. im Kontrast zu Umare et. al keine direkte Korrelation mit globalen Skalen für die Krankheitsaktivität feststellen (Ripley et al., 2005, Grondal et al., 2000). Zu erwähnen ist, dass das Zytokinprofil der Erkrankung unterschiedlich ist, abhängig von Art und Schweregrad der Organbeteiligung. So fand Jara et al. heraus, dass SLE-Patienten mit ZNS-Beteiligung eine erhöhte Konzentration des IL-6 im Liquor hatten. Dahingegen waren bei Patienten ohne ZNS-Beteiligung die Liquorkonzentrationen des IL-6 nicht erhöht (Jara et al., 1998). Dima et al. fand heraus, dass es bei Patienten mit Lupus-Nephritis eine Korrelation mit dem IL-6-Spiegel im Urin, aber nicht im Serum gab (Dima et al., 2017).

### 1.1.4 Klinisches Bild und Diagnostik

SLE ist bekannt für ein sehr breites Spektrum von Manifestationen, die fast jedes Organsystem betreffen können. Diese Manifestationen teilt man in klinische Symptome, Abweichungen der laborchemischen Werte und Veränderungen der anatomischen Strukturen des Körpers ein. In diesem Unterkapitel werden die häufigsten Symptome und Beschwerden sowie Klassifikationskriterien zusammengefasst. Dem besseren Überblick über die diversen klinischen Symptome mit der Angabe der Häufigkeit dient die Tabelle 1. Die vielfältigen Manifestationen sind nach Organsystem und der Häufigkeit in absteigender Reihenfolge sortiert.

**Tabelle 1: Klinische Manifestationen von SLE und Prävalenz über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg. Die Zahlen geben den Prozentsatz der Patienten an, die die Manifestation irgendwann im Laufe der Krankheit haben (nach: Kasper et al., 2015).**

Klinische Manifestation	Prävalenz, %
<b>Unspezifische Allgemeinsymptome</b>	95
Fatigue	95
allgemeines Krankheitsgefühl	95
<b>Muskuloskelettal</b>	95
Arthralgien / Myalgien	95
nicht erosive Polyarthrit	60
Handdeformitäten	10
Myopathie / Myositis	25/5
<b>Hautmanifestationen</b>	80
Lichtempfindlichkeit	70
Schmetterlingserythem	50
Schleimhautulzeration in Mund	40
nicht vernarbende Alopezie	40
Diskoider Lupus	20



<b>Klinische Manifestation</b>	<b>Prävalenz, %</b>
<b>Hämatologisch</b>	85
Anämie des chronisch Kranken	70
Leukopenie (<4000 / $\mu$ L)	65
Lymphopenie (<1500 / $\mu$ L)	50
Thrombozytopenie (<100,000 / $\mu$ L)	15
Lymphadenopathie	15
Hämolytische Anämie	10
<b>Neurologisch</b>	50
Affektive Störungen	40
Kopfschmerz	25
Krampfanfälle	20
Mono-, Polyneuropathie	15
Schlaganfall, TIA	10
Aseptische Meningitis, Myelopathie	<1
<b>Kardiopulmonal</b>	60
Pleuritis, Perikarditis, Ergüsse	30-50
Myokarditis, Endokarditis	10
Lupus Pneumonitis	10
Koronare Herzkrankheit	10
Interstitielle Fibrose	5
Pulmonale Hypertonie, ARDS, intraalveoläre Blutungen	<5
<b>Nephrologisch</b>	30-50
Proteinurie $\geq 500$ mg / 24 h, aktives Sediment	30-50
Nephrotisches Syndrom	25
terminale Niereninsuffizienz	5–10
<b>Gastrointestinal</b>	40
Unspezifisch (Übelkeit, leichte Schmerzen, Diarrhö)	30
auffällige Leberenzyme	40
Vaskulitis	5

<b>Klinische Manifestation</b>	<b>Prävalenz, %</b>
<b>Thrombosen</b>	15
Venös	10
Arteriell	5
<b>Augenbeteiligung</b>	15
Sicca-Syndrom	15
Konjunktivitis, Episkleritis	10
Vaskulitis	5

Da das klinische Bild sehr vielseitig ist, wird für die klinische Praxis von den Fachgesellschaften empfohlen, die Diagnose bei einer so komplexen Erkrankung nicht nur anhand eines begrenzten Satzes an Parametern, sondern aus der ärztlichen Gesamtsicht heraus zu stellen (Aringer und Edmund, 2016).

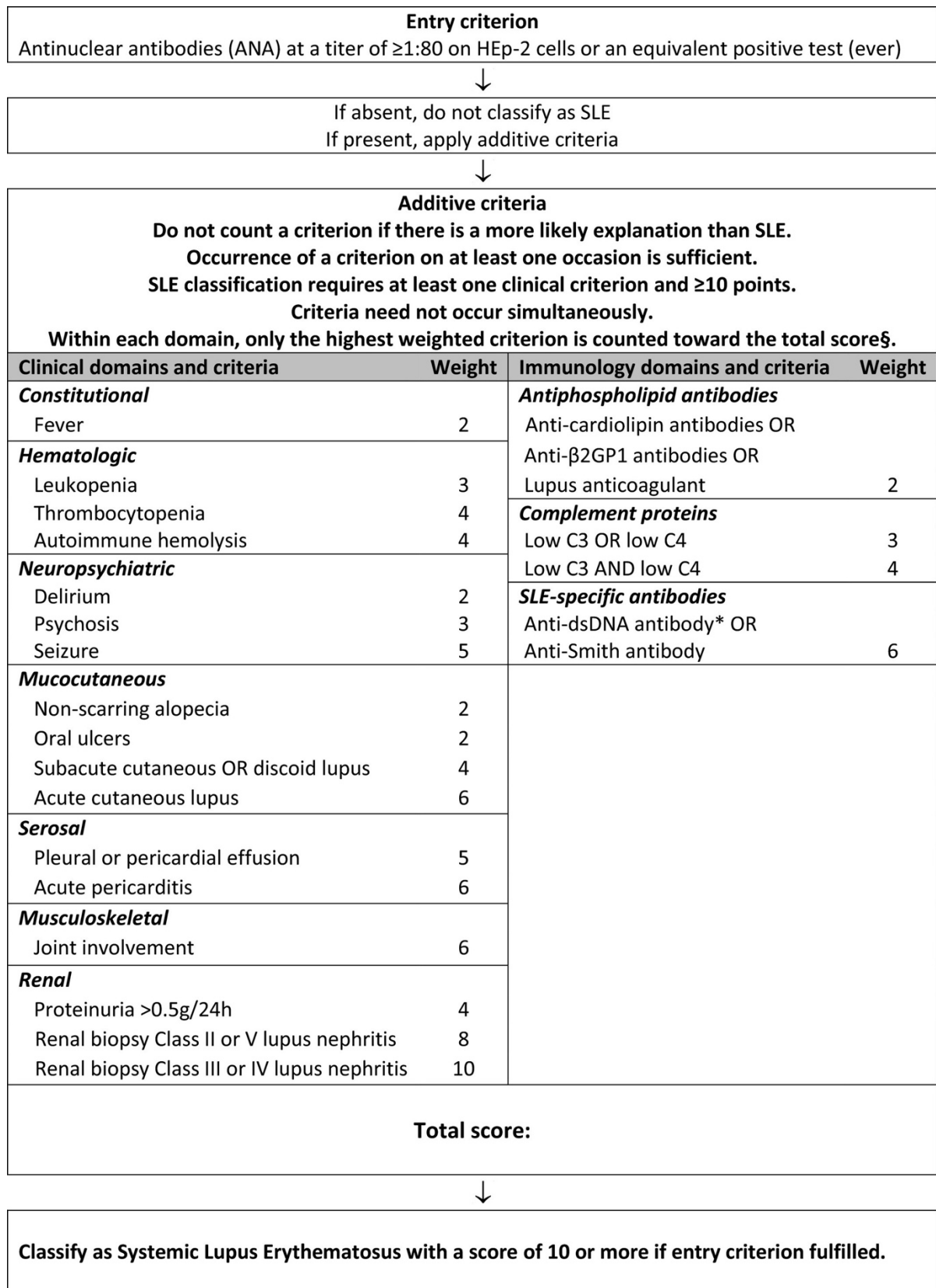
Über 30 Jahre lang bis zum Jahr 2012 hatte man als einziges Klassifikationssystem die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) zur Verfügung (Tan et al., 1982, Hochberg, 1997). Erst 2012 erschienen die Kriterien der Systemic-Lupus-International-Collaborating-Clinics-(SLICC) Gruppe (Petri et al., 2012), die zwar eine bessere Sensivität, allerdings eine niedrigere Spezifität als die ACR-Kriterien hatten und daher weder vom ACR noch von der European League Against Rheumatism (EULAR) übernommen wurden (Aringer und Edmund, 2016). Im klinischen Alltag ab dem Jahr 2012 wurden daher oft beide Klassifikationen parallel angewendet (Kuhn et al., 2015a).

Da die absolute Mehrheit der SLE-Patienten, die an unserer Studie teilnahmen, die Diagnose vor dem Jahr 2012 gestellt bekommen haben, wird anschließend in der Tabelle 2 die ACR-Klassifikation in der Modifikation aus dem Jahr 1997 nach Hochberg eingeführt. Danach ist das Vorliegen des SLE sehr wahrscheinlich, wenn mindestens vier von elf Kriterien beim Patienten gleichzeitig oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten nachzuweisen sind (Tan et al., 1982, Hochberg, 1997).

In der Zeit während der Ausfertigung dieser Arbeit wurden die neuen EULAR/ACR-2019-Klassifikationskriterien veröffentlicht. Wie aus dem Namen der Klassifikation zu erkennen ist, sind sie diesmal von beiden großen Fachgesellschaften akzeptiert worden (Aringer et al., 2019). Um auf dem letzten Stand des Wissens zu sein, wird auch diese Klassifikation in Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 2: ACR-1997-Klassifikationskriterien für Diagnose des systemischen Lupus erythematodes**

<b>ACR-Klassifikationskriterien für die Diagnose des systemischen Lupus erythematodes nach Hochberg</b>		
1.	<b>Schmetterlingserythem</b>	flaches oder erhabenes, fixiertes Erythem beider Wangen, ohne Ausbreitung auf Nasolabialfalten
2.	<b>Diskoide Hautläsionen</b>	erythematös, erhabenes Exanthem mit Schuppung, follikulärem Verschluss und atrophischen Narben
3.	<b>Lichtempfindlichkeit</b>	Hautrötung als Folge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht
4.	<b>Ulzerationen</b>	Orale oder nasopharyngeale Geschwüre, normalerweise schmerzlos
5.	<b>Arthritis</b>	nicht-erosive Arthritis an mindestens zwei peripheren Gelenken
6.	<b>Serositis</b>	Perikarditis oder Pleuritis
7.	<b>Nierenfunktionsstörung</b>	Proteinurie über 0,5 g pro Tag, Zylindrurie
8.	<b>Neurologische Beteiligung</b>	Krampfanfälle oder Psychosen nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen
9.	<b>Hämatologisch</b>	hämolytische Anämie oder Leukozytopenie $<4000 / \text{m}^3$ oder Lymphozytopenie $<1500 / \text{mm}^3$ oder Thrombozytopenie $<100000 / \text{mm}^3$ nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen
10.	<b>Immunologisch</b>	positives LE-Zell-Phänomen oder Anti-dsDNS-AK erhöht oder Anti-Sm-AK positiv oder falscher, positiver Syphilis-Test
11.	<b>Antinukleäre Antikörper</b>	Nachweis eines erhöhten antinukleären Antikörpertiters



**Abbildung 1: Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien (Aringer et al., 2019)**

Wie aus der obenstehenden Abbildung 1 zu entnehmen ist, betonen die neue EULAR/ACR-Kriterien die Wichtigkeit des Nachweises von antinukleären Antikörper (ANA). Ein ANA-Titer

von  $\geq 1:80$  wurde als Eingangskriterium für die Klassifikation gewählt. Außerdem müssen noch 10 weitere Kriterien e zutreffen, um als an SLE erkrankt klassifiziert zu werden (Aringer et al., 2019).

Eine Organbeteiligung ist durch objektive Befunde festzustellen – ein Thorax-Röntgen, eine Elektrokardiographie oder ein vollständiges Blutbild und eine Urinanalyse weisen einen Arzt oft in die richtige Richtung. Die Diagnosestellung bei diesen Menschen dauert durchschnittlich drei Monate ab Auftreten der Symptome. Jedoch bei etwa nur der Hälfte der Personen mit SLE äußert sich die Erkrankung durch eine Organbeteiligung als Erstsymptom. Die verbleibenden Individuen zeigen keine kardiopulmonalen, hepatischen oder renalen Symptome, keine zerebrale Vaskulitis, hämolytische Anämie oder Thrombozytopenie bei dem ersten Arztbesuch. Deswegen kann es oft ein bis zwei Jahre und mehrere ärztliche Untersuchungen dauern, bis das Vorhandensein vom SLE festgestellt wird. Dermatologische Symptome können die Dauer der Diagnosesuche verkürzen, aber unspezifische Symptome wie Fatigue und Schmerzen bei jungen, gesund aussehenden Frauen werden oft für andere Prozesse gehalten oder für psychosomatisch erklärt (MATSOS, 2014).

Viele mehr oder weniger spezifische Organbeteiligungen treten oft erst während eines akuten Schubes der Erkrankung auf, können sich auch spontan zurückbilden, um dann im Laufe der Zeit wieder aufzuflammen (Kasper et al., 2015). Um therapeutische Entscheidungen bei dem variablen klinischen Bild so objektiv wie möglich zu steuern wird die Verwendung eines Aktivitätsindexes, wie z. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) für die klinische Routinepraxis empfohlen (Griffiths et al., 2005). Für die Erfassung im Rahmen der klinischen Studien solcher Symptome, die nicht mehr reversibel sind, wurde ein Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC/ACR) Damage Index erarbeitet (Gladman et al., 1997).

Die Häufigkeit einer neuropsychiatrischen Beteiligung wird in der Literatur mit 15–60 % angegeben. Zu den mit SLE assoziierten neurologischen Manifestationen gehören: zerebrale Insulte, Epilepsie, zentrale und periphere Neuropathie sowie Polyneuropathien (Fischer-Betz et al., 2005, Kasper et al., 2015). Demzufolge ist auch die Prävalenz von psychiatrischen Komorbiditäten erhöht, wobei über eine erhöhte Prävalenz von Angst und depressiven Symptomen bei Patienten auch ohne eine neurologische Beteiligung berichtet wurde (Bai et al., 2016). Im Zusammenspiel mit psychiatrischen Komorbiditäten (besonders bei Depressionen und Angststörungen) tragen sie nicht nur zur deutlichen Reduzierung der Lebensqualität bei, sondern stellen auch einen potentiellen Risikofaktor für eine niedrigere körperliche Betätigung dar (Schmeding und Schneider, 2013, Bishwajit et al., 2017).

Im Gegensatz zu Organsymptomen treten unspezifische Symptome, wie allgemeine Erschöpfung und Müdigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl und muskuloskelettale Beschwerden nicht nur häufiger auf, sondern begleiten die Patienten andauernd während der Zeit der Erkrankung (Kasper et al., 2015). Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass solche unspezifischen Symptome, wie Müdigkeit oder Fatigue sowie muskuloskelettale Beschwerden, ebenfalls einen Risikofaktor für eine reduzierte physische Leistungsfähigkeit darstellen (Michel, 1997).

Charakteristisch für die Krankheit ist eine deutlich verminderte Lebensqualität (Schmeding und Schneider, 2013). Als ein Risikofaktor dafür wurde unter anderem auch ein Mangel an körperlichem Training identifiziert (Sanchez et al., 2009). Die bei Einzelfällen niedrigeren Ergebnisse für die körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36-Fragebogens wurden mit SLE assoziiert (Fonseca et al., 2014). Auch Schwierigkeiten bei der Durchführung alltäglicher Aktivitäten gemessen mit dem HAQ-Behinderungsindex wurden bei SLE-Patienten beobachtet (Björk et al., 2015).

Aus den wenigen Studien, die Adipositas und Parameter der Körperzusammensetzung bei SLE untersucht haben, scheint hervorzugehen, dass die Anzahl der an Adipositas Erkrankten höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung (Cardoso et al., 2008, Katz et al., 2011, Kipen et al., 1998). Gleichzeitig ist es bekannt, dass die Parameter der Körperzusammensetzung in erheblichem Maße die körperliche Leistung beeinflussen (Dourado, 2011).

Aus reduzierter physischer Leistungsfähigkeit resultiert körperliche Hypoaktivität, die wiederum zur Müdigkeit und dem Unwillen Sport zu treiben führt. Ein Circulus vitiosus, den es mit Hilfe der Forschung zu durchbrechen gilt (Mancuso et al., 2011). Daraus folgt, dass, wenn krankheitsbedingte Einschränkungen zu reduzierter KA führen, sich auch der mögliche positive Einfluss, der KA für SLE-Patienten mit sich bringt, reduziert. Einen Überblick über die vielfältigen positiven Effekte KA und die gesundheitlichen Risiken durch körperliche Inaktivität bei rheumatischen Erkrankungen verschafft das Kapitel 1.2 dieser Arbeit.

### 1.1.5 Therapie des SLE

Da der Krankheitsverlauf sehr variabel ist und sich von Patienten zu Patienten unterscheidet, gibt es mehrere Medikamente, die zur Behandlung der verschiedenen Krankheitszustände eingesetzt werden (Boumpas et al., 2018). Empfehlungen für das Management von SLE beinhalten Empfehlungen von Fachgesellschaften wie die British Society for Rheumatology (BSR) und die EULAR (Gordon et al., 2018, Bertsias et al., 2008).

Als Basis Therapie unabhängig von der Krankheitsaktivität gelten Antimalariamittel, wie Hydroxychloroquin oder Chloroquin (Kuhn et al., 2015b). Es wurde nachgewiesen, dass diese Präparate Lupus-Schübe verhindern, vor irreversiblen Organschäden schützen und das langfristige Überleben von Patienten mit SLE erhöhen (Ruiz-Irastorza et al., 2010). Zugleich wird eine gute Effektivität bei Arthritiden und dermatologischen Lupus-spezifischen Manifestationen beobachtet (Kuhn et al., 2009). Zu den Basismaßnahmen gehören außerdem UV-Schutz, Vitamin-D Substitution, Impfungen und Atherosklerose-Risiko-Kontrolle (Aringer und Voll, 2016).

Glukokortikoide zeigen eine rasche Wirkung bei Organmanifestationen und in Akutsituationen sind daher unverzichtbar. Außerdem entwickelt sich die volle Wirkung von Antimalariamitteln erst in 3 bis 6 Monaten, so dass viele Patienten auch während dieser Zeit auf eine Glukokortikoidtherapie angewiesen sind (Kuhn et al., 2015b). Jedoch ist eine Dosierung von mehr als 5-7,5 mg Prednisolonäquivalent mit erhöhten Risiken für Osteoporose, Infektionen und Bandläsionen verbunden, deswegen werden andere immunsuppressiven Medikamente für die Dauertherapie empfohlen (Fischer-Betz et al., 2005, Aringer und Voll, 2016).

Wenn eine Organmanifestation nicht lebensbedrohlich ist, werden als erste Wahl für die Dauertherapie solche Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil und in zweiter Linie bei Nicht-Ansprechen Belimumab empfohlen, welches zu der neueren Gruppe von Biologika-Medikamenten gehört (Kuhn et al., 2015b). Für die Therapie der Lupus-Nephritis verwendet man initial in einer höheren Dosis Cyclophosphamid oder Mycophenolat-Mofetil („off-label“) als Stoßtherapie, anschließend Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil („off-label“) zur Dauertherapie (Fischer-Betz et al., 2005, Aringer und Voll, 2016).

## **1.2 Körperliche Aktivität**

### **1.2.1 Gesundheitliche Vorteile von körperlicher Aktivität für die Allgemeinbevölkerung**

Heutzutage gibt es eindeutige wissenschaftliche Evidenz für zahlreiche gesundheitliche Vorteile KA (Warburton und Bredin, 2017). Seit den Ursprungsarbeiten von Morris und Kollegen in den 1950er Jahren und den Arbeiten von Paffenbarger und Kollegen in den 1970er Jahren gab es eine Vielzahl von prospektiven Folgestudien, die das relative Risiko eines Todes aus jeder Ursache und von spezifischen Krankheiten (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) im Zusammenhang mit körperlicher Inaktivität bewertet haben. Sowohl Männer als auch Frauen, die über ein erhöhtes Niveau KA und Fitness berichteten, wiesen eine Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um ca. 20 %–35 % auf (Macera et al., 2003). Neuere Daten aus einer Metaanalyse von 16 Kohorten mit einer Gesamtteilnehmerzahl von mehr als einer Million Menschen haben sogar eine noch stärkere Reduktion (um mehr als 50 %) der Gesamtmortalität gezeigt (Ekelund et al., 2016). Es zeigt sich, dass die relativen Mortalitätsrisiken durch körperliche Inaktivität ähnlich hoch sind wie bei arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Adipositas, und sie nähern sich denen an, die mit mäßigem Tabakkonsum assoziiert sind. Insgesamt gibt es mehr als 25 chronische Krankheiten, deren Risiko durch eine routinemäßige körperliche Tätigkeit deutlich verringert werden kann (Warburton und Bredin, 2017). In der folgenden Tabelle 3 sind die besterforschten Risikominderungen für einzelne Erkrankungen zusammengefasst (nach: Warburton and Bredin, 2016).

Die Auswirkungen KA sind nicht auf die körperliche Gesundheit begrenzt, es sind auch einige Effekte auf psychischer und kognitiver Ebene zu beobachten. Das körperliche Training kann bei Depressionen Symptome lindern, stimmungsaufhellend wirken und das Wohlbefinden steigern. Ein hoher Grad an empirischer Evidenz zeigt, dass bewegungstherapeutische Interventionen zur Linderung von Angstzuständen und zur Steigerung des globalen Selbstwertgefühls führen. Außerdem kann KA dem kognitiven Rückgang im Alter entgegenwirken und dadurch die Entwicklung von Demenz verzögern (Schulz et al., 2012).

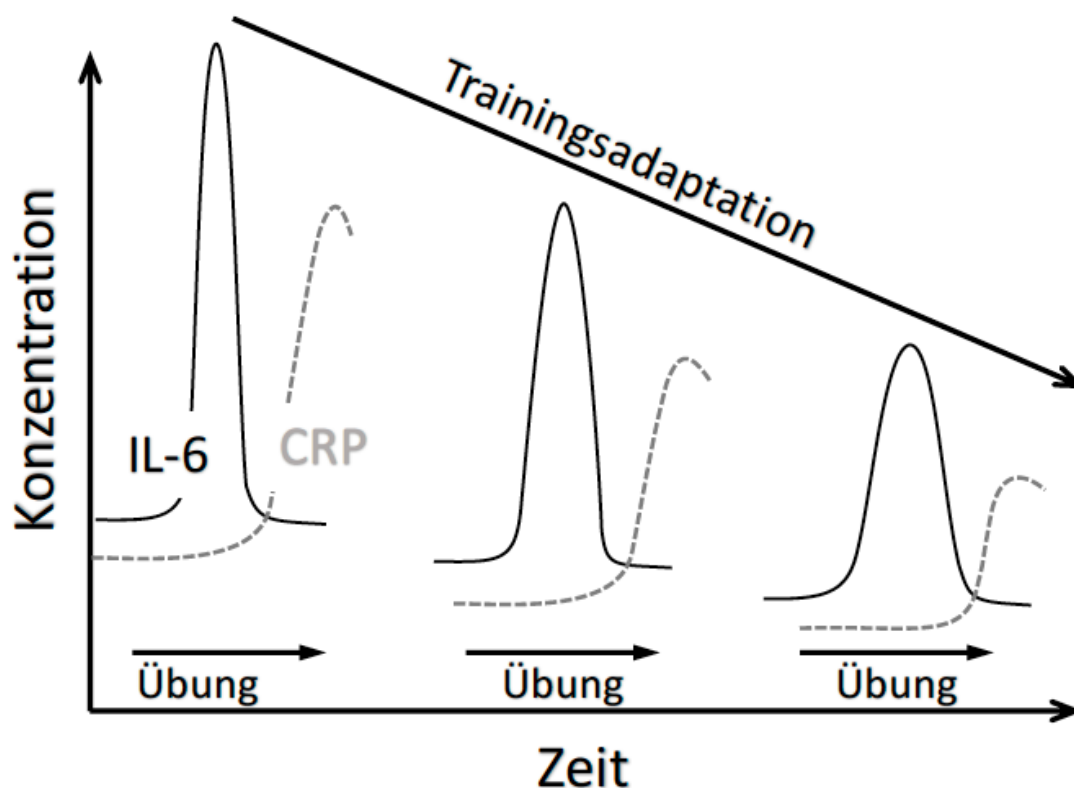


**Tabelle 3: Relative Risikominderungen beim Vergleich von körperlich aktiven und inaktiven Personen**

Vorzeitige Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31 % Risikoreduktion</li> <li>• &gt; 50 % Risikoreduktion bei der Erfassung der aeroben Fitness</li> </ul>
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 33 % Risikoreduktion</li> <li>• 50 % Risikoreduktion bei der Erfassung der aeroben Fitness</li> </ul>
Hirnfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31 % Risikoreduktion</li> <li>• 60 % Risikoreduktion bei der Erfassung der aeroben Fitness</li> </ul>
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 32 % Risikoreduktion</li> <li>• 50 % Risikoreduktion bei der Beurteilung der aeroben Fitness</li> </ul>
Kolonkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 % Risikoreduktion</li> </ul>
Mammakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 % Risikoreduktion</li> </ul>
Typ-2-Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 % Risikoreduktion</li> <li>• 50 % Risikoreduktion bei der Erfassung der aeroben Fitness</li> </ul>
Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Knochenadaptation an das Training ist lastabhängig und stellenspezifisch. Routinemäßige KA ist mit einer verbesserten Knochendichte verbunden.</li> </ul>

Körperliches Training kann die kardiovaskuläre Gesundheit fördern, indem es das Blutfettprofil verbessert, von dem angenommen wird, dass es das Fortschreiten von Atherosklerose einschränkt (Review bei Benatti and Pedersen, 2015). Einer der weiteren Schlüsselmechanismen, durch den KA positive gesundheitliche Auswirkungen hat, scheint auf ihr Potential zurückzuführen zu sein, chronische niedergradigen Entzündungen zu reduzieren. Dabei kommen zwei verschiedene Wirkungsweisen in Betracht. Überschüssiges Fettgewebe lockt Immunzellen an, die die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen erhöhen und dadurch zur Entwicklung einer systemischen niedergradigen Entzündung beitragen. Einerseits kann körperliches Training durch erhöhten Energieaufwand die Akkumulation von Fettgewebe behindern und auf diese Weise indirekt antiinflammatorisch wirken. Andererseits zeigt sich die entzündungshemmende Wirkung auch direkt. In den letzten

Jahren wurde der Skelettmuskel als endokrines Organ identifiziert, das ein vielfältiges Spektrum an metabolischen Faktoren produziert (Benatti und Pedersen, 2015). Zweifellos am besten untersucht ist jedoch das Zytokin Interleukin-6 (IL-6). IL-6 zeigt die deutlichste Reaktion auf akute Trainingsreize und soll gleichzeitig für die entzündungshemmende Wirkung KA verantwortlich sein (Review bei Nimmo et al., 2013). Für eine besser verständliche Erklärung dieser Konzeption dient die folgende Abbildung (nach: Fischer et al., 2007).



**Abbildung 2: Mögliche Auswirkungen regelmäßiger KA und akuter Trainingsreize auf zirkulierendes IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) (nach: Fischer et al., 2007).**

Ein bewegungsarmer Lebensstil ist mit einem erhöhten basalen Blutspiegel von IL-6 und CRP assoziiert (Reuben et al., 2003, Colbert et al., 2004, Fischer et al., 2007). Als Reaktion auf akutes Training erhöht sich das Plasma IL-6 bis auf das 100-Fache der Ausgangskonzentration, hauptsächlich aufgrund einer Freisetzung von IL-6 durch die Kontraktion des Skelettmuskels. Der Anstieg von IL-6 am Ende des Trainings ist verantwortlich für den erhöhten CRP-Wert während der Erholungsphase. Als Reaktion auf das Training wird sowohl der basale als auch der bewegungsinduzierte IL-6-Spiegel heruntergeregelt, was sekundär den zirkulierenden CRP-Spiegel reduziert. Die Trainingsadaptation beinhaltet die Niederregulation starker Reize der IL-6-Produktion. So

können niedrige Konzentrationen von IL-6 und CRP in Ruhe sowie nach einem Training auf eine normale Trainingsadaptation hinweisen (Fischer et al., 2007).

Eine Verminderung der proinflammatorischen Zytokine kann als eine mögliche Erklärung für den positiven Effekt von Sport auf das Immunsystem bei chronischen Autoimmunerkrankungen gelten (Benatti und Pedersen, 2015). Womit hier eine noch näher zu untersuchende Verbindung zur Pathogenese des SLE besteht.

### 1.2.2 Körperliche Aktivität bei rheumatischen Erkrankungen und SLE

In der Vergangenheit wurde KA Patienten mit rheumatischen Erkrankungen aus Angst vor einer Verschlimmerung der Inflammation nicht empfohlen. Der aktuelle allgemeine Konsens ist, dass Bewegung wenigstens keine Entzündungen bei rheumatischen Erkrankungen mehr verschlimmern soll (Review bei Benatti and Pedersen, 2015).

Für ankylosierende Spondylitis werden heutzutage körperliche Übungsprogramme als effektive, nicht pharmakologische Intervention zum Erhalt der Wirbelsäulenmobilität und der Linderung von Schmerzen empfohlen (van den Berg et al., 2012). In der Metaanalyse bei *Sosa-Reina et al.* zeigte sich auch eine starke Evidenz, dass Fitness- und Muskelkräftigungsübungen ein effektiver Weg ist, um Schmerzen zu lindern und das globale Wohlbefinden bei Menschen mit Fibromyalgie zu verbessern (Sosa-Reina et al., 2017), einem selbstständigen Symptomenkomplex, der sekundär auch bei rheumatischen Erkrankungen und SLE vorkommen kann (Buskila et al., 2003, Jäckel und Genth, 2007).

Auch eine entzündungshemmende Wirkung körperlicher Aktivität auf rheumatische Erkrankungen wird heutzutage diskutiert (Review bei Benatti and Pedersen, 2015). Mehrere interventionelle Studien zeigten, dass Kraft- und aerobe Trainingsprogramme entweder zu keiner Veränderung oder zur Verminderung der Marker für systemische Entzündungen führten. So fand z. B. *Baslund et al.* bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, dass 8 Wochen des aeroben Trainings mittlerer Intensität keinen Einfluss auf eine Reihe von Immunparametern hatte, einschließlich der in der Erholungsphase gemessenen zirkulierenden Blutkonzentrationen von IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 (Baslund et al., 1993). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch *Rall et al.*, der keine Veränderung in der Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 und TNF nach 12 Wochen des Krafttrainings bei Patienten mit rheumatoider Arthritis feststellte (Rall et al., 1996). Jedoch konnte *Bearne et al.* zeigen, dass bei denjenigen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die vorher ein Trainingsprogramm durchlaufen hatten,

ein Übungssatz zu einem statistisch signifikanten Abfall der Serumkonzentration von IL-6 führte (Bearne et al., 2002).

Auch bei SLE-Patienten konnte man in zwei Studien keine Änderung der Zytokinkonzentrationen von IL-6, IL-10 und TNF unmittelbar nach einer körperlichen Übung feststellen (da Silva et al., 2013, Perandini et al., 2015). Bei Patienten mit aktivem SLE konnte jedoch *Perandini et al.* eine vorübergehende Senkung des Plasmaspiegels von IL-6 beobachten, diese Änderung war aber nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar (Perandini et al., 2015). Diese Ergebnisse zeigen, dass eine körperliche Belastung zu keiner weiteren Steigerung der Zytokinkonzentrationen bei Patienten mit SLE führt, was man zugunsten der Sicherheit von KA interpretieren kann (Review bei Benatti and Pedersen, 2015).

Eine weitere Studie von *Perandini et al.* bei Patienten mit inaktivem SLE konnte eine antiinflammatorische Wirkung der KA feststellen. Diesmal wurde ein zwölfwöchiges, mittelschweres aerobes Trainingsprogramm durchgeführt. Nach dreimonatigem Training hat man eine Senkung von löslichen TNF-Rezeptor Typ 2 und IL-10 detektiert. Änderungen von anderen Zytokinkonzentrationen waren aber statistisch nicht signifikant (Perandini et al., 2014). Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigte eine Querschnittsstudie, dass physisch inaktive Patienten mit SLE, nicht aber physisch aktive Patienten, einen höheren Zytokinspiegel als gesunde Individuen haben. Im Kontrast jedoch zu dem Ergebnis von *Perandini et al.* waren die Unterschiede nur für die Zytokine TNF-alpha und IL-12 statistisch signifikant (Barnes et al., 2011).

Zu einem etwas konsequenteren Ergebnis kommen Studien, die die Auswirkungen von KA auf Fatigue, Lebensqualität und das psychologische Wohlbefinden bei Patienten mit SLE untersuchen. Es konnte mehrmals eine statistisch signifikante Assoziation zwischen den oben genannten Faktoren und dem Ausmaß von körperlicher Betätigung in Querschnittsstudien beobachtet werden (Gavilan-Carrera et al., 2019, Pettersson et al., 2015). Darüber hinaus konnten auch mehrere interventionelle Studien zeigen, dass ein körperlicher Trainingskurs diese Symptome positiv beeinflussen kann. So deuten zum Beispiel Arbeiten von *Tench et al.*, *Robb-Nicholson et al.* und *Ramsey-Goldman et al.* auf eine Verringerung der Müdigkeit nach einem Trainingsprogramm mit aeroben Übungen. Was Angst- und Depressionssymptome betrifft, konnte *Tench et al.* keine signifikanten Veränderungen beider Symptomen nach einer Trainingsintervention beobachten. Auch in der randomisierten kontrollierten Studie bei *Robb-Nicholson et al.* konnte man keine Verbesserung der depressiven Symptomen nach einer Trainingsintervention feststellen (Tench et al., 2003, Robb-Nicholson et al., 1989, Ramsey-Goldman et al., 2000). Im Kontrast

dazu berichtete *Yuen et al.* von einer signifikanten Verbesserung bei Angst- und Depressionszuständen (Yuen et al., 2011). Auch *Carvalho et al.* berichtete über eine Minderung der depressiven Symptomatik, gemessen mit dem Beck Depression Inventory (BDI) (Carvalho et al., 2005).

## **1.3 Messung der körperlichen Aktivität**

### **1.3.1 Subjektive Erfassung der alltäglichen körperlichen Aktivität**

Seit über 50 Jahren werden Studien zur KA durchgeführt. Im Laufe der Zeit haben sich die methodischen Ansätze zur Einschätzung der Intensität und Dauer der Bewegung von subjektiven Methoden auf der Grundlage von direkter Beobachtung und Tagebüchern zu standardisierten Fragebögen und objektiven Verfahren (z. B. Schrittzähler) gewandelt, was sich in der Änderung der Empfehlungen für KA widerspiegelt. Derzeit gelten die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2010 als weltweit anerkannt (WHO, 2010), aber viele Fragen bleiben in diesem Bereich ungelöst, da es keine ideale Methode für epidemiologische Studien zur Beurteilung der alltäglichen KA gibt (Orlov AV, 2016).

Die Wahl eines Messverfahrens für die Erfassung alltäglicher Aktivitäten ist ständig ein Kompromiss zwischen der Anwendbarkeit einer Methode und der Validität der dadurch erhobenen Daten. Während objektive Messverfahren eine zuverlässigere Messung ermöglichen, ist eine subjektive Erfassung durch einen Fragebogen mit einer kürzeren Erhebungsdauer und niedrigerem Aufwand für den Untersuchenden verbunden, was letztendlich die Einbeziehung größerer Stichproben ermöglicht (Müller et al., 2010). Das sind die Gründe, warum subjektive Selbsteinschätzungsinstrumente nach wie vor die am weitesten verbreiteten Art der KAsmessung im Alltag sind (Sallis und Saelens, 2000, Müller et al., 2010).

Zur Entwicklung vergleichbarer Messverfahren für eine länderübergreifende Bewertung KA wurde 1996 eine internationale Zusammenarbeit initiiert, die zur Verfassung des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) führte. Die darauffolgende Validitätsstudie im Jahr 2000, welche in 14 Zentren in 12 Ländern durchgeführt wurde, demonstrierte eine akzeptable Zuverlässigkeit und Validität, was die Verwendung dieses Fragebogens in weiteren epidemiologischen Studien erlaubte (Sallis und Saelens, 2000).

Nachfolgende Studien haben gezeigt, dass die mit subjektiven Methoden gewonnenen Daten zeigen das Wachstum der Einhaltung von Empfehlungen zur KA, welches aber eventuell mit einem stärkeren Bewusstsein in der Bevölkerung für das richtige Maß an KA und der damit verbundenen Wahl der „richtigen“ Antwort in der Umfrage verbunden sein können. Darüber hinaus können die meisten Menschen mit Hypodynamik ihren Grad der KA nicht ausreichend einschätzen und überschätzen ihn oft, während diejenigen mit überdurchschnittlichem Niveau an KA ihren Grad der KA unterschätzen (Duncan et al., 2001, Troiano et al., 2008, Sebastiao et al., 2012).

### 1.3.2 Objektive Messung der körperlichen Leistung

Obwohl der Goldstandard für die Messung der Trainingskapazität komplexe Labortests sind, wie z. B. eine Fahrradergometrie mit gleichzeitiger EKG-Aufzeichnung und Monitoring der respiratorischen Sauerstoffaufnahme ( $V_{O_2}$ ) und Kohlendioxidproduktion ( $V_{CO_2}$ ), sind andere leistungsbezogenen Tests besser verfügbar und einfacher in der Durchführung. Eine Reihe von weniger aufwändigen Tests wurde im klinischen Alltag erprobt, darunter auch Tests, bei welchen eine Laufstrecke während eines bestimmten Zeitraums gemessen wird (Pichurko, 2012). Eine der ersten Versionen solcher Testverfahren war der von *Cooper et al.* in den 60er Jahren entwickelte 12-Minuten-Gehtest (Cooper, 1968). Dieser Test fand seinen Einsatz für Menschen mit überdurchschnittlichem Niveau der KA, so z. B. wurde er im Militärbereich zur Bewertung der Trainingsprogramme verwendet. In der Folge hat sich bei der klinischen Erprobung herausgestellt, dass eine Gehdauer von 12 Minuten oft zu anstrengend war; besonders für Menschen mit einer kardiopulmonalen Beeinträchtigung (Pichurko, 2012). Daraufhin haben *Butland et al.* methodisch ähnlich erhobene Daten von 2-, 6- und 12-Minuten-Gehtests miteinander verglichen und sind zu dem Schluss gekommen, dass die Zeit, die man wählt, um die Belastungstoleranz durch Gehversuche zu beurteilen, oft nicht sehr kritisch ist. Jedoch schienen die kürzeren 2- und 6-Minuten-Gehtests etwas weniger gut zu sein, um gesunde Menschen von Menschen mit gesundheitlicher Beeinträchtigung zu unterscheiden. Als einen vernünftigen Kompromiss haben die Autoren eine Gehzeit von 6 Minuten vorgeschlagen (Butland et al., 1982). Mit der Zeit fand der 6-Minuten-Gehtest eine sehr weite Verbreitung in klinischen Studien und hat sich sogar als ein diagnostisches Instrument in der Verlaufskontrolle von Patienten mit Herz- und Lungenerkrankungen etabliert (Pichurko, 2012).

Jedoch kann die für die Durchführung des 6-Minuten-Gehtestes erforderliche, längere Zeit auch ein Hindernis darstellen, da einige Individuen Schwierigkeiten beim Gehen über einen

so langen Zeitabschnitt haben (Bohannon et al., 2015, Bohannon, 2017). Außerdem haben nachfolgenden Studien bestätigt, dass die zurückgelegten Strecken während eines 2- und 6-minütigen Gehversuchs mit einander stark korrelieren (Kosak und Smith, 2005, Connelly et al., 2009). Diese Überlegungen führten dazu, dass in der letzten Dekade zunehmend Studien publiziert wurden, in welchen man den zwei-minütigen Gehtest wieder ins Leben rief und versuchte normative Referenzwerte festzulegen (Selman et al., 2014).

Zu bemängeln ist jedoch, dass zur Zeit mehrere Formeln zur Berechnung der Normwerte für Gehdistanzen existieren und es bisher nicht gelungen ist, einheitliche Referenzwerte anhand von anthropometrischen Merkmalen festzulegen (Dourado, 2011, Bohannon, 2017).

## 1.4 Zielsetzung und Fragestellung

In den obigen Kapiteln wurde ein Überblick über vielfältige positive Einflüsse KA verschafft. In der Allgemeinbevölkerung sind diese Effekte umfassend untersucht worden. Viel weniger Daten existieren allerdings für Patienten mit SLE, nämlich über die Prävalenz der KA bei SLE bezüglich Faktoren, die die KA verringern und den gegenseitigen Einfluss von Krankheitssymptomen und physischer Aktivität.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel krankheitsbedingte und krankheitsunabhängige Faktoren, welche die physische Aktivität in einem SLE-Patientenkollektiv beeinflussen, zu identifizieren und zu untersuchen. Es sollten die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten sowie der Umfang der alltäglichen körperlichen Arbeit erfasst werden. Außerdem soll eine Assoziation zwischen KA und Entzündungsparametern geprüft und näher betrachtet werden. Zu diesem Zweck wurden in einer prospektiven klinischen Querschnittstudie im Patientenkollektiv mit diagnostiziertem SLE die körperliche Leistung mittels Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtests gemessen. Der Umfang der alltäglichen körperlichen Betätigung wurde mittels IPAQ-Fragebogen untersucht. Außerdem hat man subjektive Bewertung der Aussagen bezüglich der generellen und krankheitsspezifischen Hürden für KA auf einer Skala von 0 bis 10 (selbsterstellter Fragebogen) erfasst. Lebensqualität, psychologische Auffälligkeiten, Schmerzempfindung und Fatigue-Symptomatik wurden mittels standardisiertem Fragebogen gemessen. Folgende objektiven klinischen Parameter wurden erhoben: Krankheitsaktivität (SLEDAI-Score), chronische Krankheitsschäden (SLICC/ACR Damage Index). Aus der Krankenakte wurden Inflammationsparameter und andere erkrankungstypischen Laborwerte erfasst. Außerdem hat man die Konzentration von IL-6 im Serum bestimmt.

Folgende spezifische Zusammenhänge und Fragestellungen sollen demnach untersucht werden:

1. Wie stark ist die objektiv gemessene körperliche Leistung? Wie hoch ist die subjektiv erfasste alltägliche körperliche Aktivität von SLE-Patienten?
2. Charakterisierung des zu untersuchenden Patientenkollektivs in Hinsicht auf potenzielle Risiken für reduzierte körperliche Aktivität.
3. Welche Faktoren haben einen Einfluss auf eine berichtete alltägliche körperliche Aktivität und welche auf eine objektive körperliche Leistung?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Entzündungsparametern bei SLE-Patienten?



## 2. Methoden

### 2.1 Patienten

Das Studienprotokoll für die vorliegende Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig am 13. Oktober 2016 genehmigt. Das positive Votum der Ethikkommission (Az.: 035/16-ek) lag vor Beginn der Untersuchungen vor.

#### Patientenrekrutierung

Das Patientenkollektiv besteht aus 99 Patientinnen und Patienten mit anhand der ACR-1997-Klassifikationskriterien nach Hochberg diagnostisch gesichertem systemischem Lupus erythematodes. Alle Studienteilnehmer wurden über die rheumatologische Ambulanz des Universitätsklinikums Leipzig rekrutiert.

#### Voraussetzungen zur Studienaufnahme

Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war die Diagnose SLE anhand der ACR-Kriterien. Außerdem waren zur Teilnahme eine Einverständniserklärung sowie das vollständige Ausfüllen der Fragebogensammlung zur Studienaufnahme nötig. Die Ausschlusskriterien für den Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtest sind in dem Kapitel 2.3.1 gelistet.

#### Datenschutzerklärung

Alle Probanden wurden schriftlich und mündlich über Studienaufbau, Ablauf und Ziele der Studie sowie mögliche Risiken und Rechte bei Teilnahme aufgeklärt. Die Einverständniserklärung der Patienten erfolgte in schriftlicher Form. An die Auswertung der gewonnenen Daten anschließend folgte die vollständige Anonymisierung und Digitalisierung.

#### Studienablauf

Das gesamte Patientenkollektiv wurde während des regulären Besuchs in der rheumatologischen Ambulanz bezüglich der Studienteilnahme angesprochen und umfassend informiert. Alle haben eine schriftliche Patienteninformation über den Ablauf der Untersuchung bekommen. Erst nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben wurden die Erkrankten gebeten eine aus 10 Fragebögen bestehende Sammlung auszufüllen. Allen wurde empfohlen, unklare Fragen erst unausgefüllt zu lassen, um diese dann mit dem behandelnden Arzt oder Doktoranden zu klären und beantworten zu können. Nach Abschluss der schriftlichen Befragung erfolgte die Überprüfung der Fragebogen auf Vollständigkeit. Nachfolgend wurden die teilnehmenden

Personen zur Blutentnahme gebeten. Anschließend wurde am gleichen Untersuchungstag ein 2-Minuten-Gehtest bzw. ein 6-Minuten-Gehtest an einem anderen planmäßigen Termin in der rheumatologischen Ambulanz durchgeführt. Insgesamt 52 bzw. 41 Patienten haben in die Durchführung des 2- und 6-Minuten-Gehtest eingewilligt. Die Einzelheiten zum Ablauf dieser Untersuchungen werden in weiteren Kapiteln beschrieben. Zuerst werden die verwendeten Fragebögen näher erläutert.

## **2.2 Fragebogensammlung und standardisierte Scores**

Eine der Voraussetzungen zur Aufnahme in die Studie war das vollständige Ausfüllen einer Fragebogensammlung. Die Sammlung umfasste thematisch folgende Bereiche: Fragebogen zur körperlichen Eruierung (aktueller gesundheitlicher Allgemeinzustand, körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen), Analyse des psychologischen Allgemeinzustandes der Erkrankten und Fragen bezüglich der KA. Darüber hinaus wurde nach Eintreffen der Laborbefunde mithilfe der behandelnden Ärzte der SLEDAI-Wert und der SLICC/ACR Damage Index berechnet.

### Fragebogen bezüglich der KA

#### IPAQ

Der International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) wird als vergleichbares und standardisiertes Selbstberichtsmaß für die alltägliche KA von Bevölkerungsgruppen aus verschiedenen Ländern und soziokulturellen Kontexten verwendet. In der aktuellen Arbeit wurde eine Langversion des Fragebogens ausgewählt. Der IPAQ bittet Teilnehmenden, über Aktivitäten zu berichten, die sie in den letzten sieben Tagen für mindestens zehn Minuten lang ohne Unterbrechung durchgeführt haben. Dabei beziehen sich die Fragen auf vier verschiedenen Lebensbereichen: KA am Arbeitsplatz, zur Fortbewegung, im Haushalt und in der Freizeit, Sport bzw. Erholung. Alle KAen werden in dem Fragebogen in drei Intensitätsstufen unterteilt: Spaziergänge, moderate und anstrengende Tätigkeiten. Es werden Beispiele für Aktivitäten aufgeführt, die jede Intensität repräsentieren; z. B. wird nach anstrengenden Aktivitäten wie „schweres Heben, Graben, Aerobic oder schnelles Radfahren“ gefragt. Als moderat werden solche Tätigkeiten bezeichnet, wie z. B. das Tragen leichter Lasten, und bei denen man ein wenig stark atmet als normal.

Die Auswertung des IPAQ basierte auf den offiziellen Richtlinien des Protokolls zur Datenanalyse (Committee, 2005). Unter Verwendung des Auswertungsprotokolls wurde die in jeder Aktivitätsintensität verbrachte Zeit erfasst und die gesamte KA in MET-Minuten

umgerechnet. Das metabolische Äquivalent oder MET ist das Vielfache des Ruheumsatzes und eine MET-Minute wird berechnet, indem der MET-Wert einer Aktivität mit den durchgeführten Minuten multipliziert wird. Jeder, der in dem Fragebogen aufgeführten Aktivität wurde im Auswertungsprotokoll ein MET-Wert zugeordnet. Diese Werte wurden aus der Arbeit von *Ainsworth et al.* abgeleitet und sind in der Tabelle 4 dargestellt (Ainsworth et al., 2000). In der rechten Spalte der Tabelle 4 wird eine Beispielrechnung für den Fall angeführt, wenn jede Tätigkeit jeweils 30 Minuten pro Tag über fünf Tage ausübt wird.

**Tabelle 4: MET-Werte für einzelnen Aktivitäten laut des Auswertungsprotokolls des IPAQ (Sjöström et al., 2005)**

<b>Körperliche Tätigkeit</b>	<b>MET</b>	<b>MET-Minuten / Woche für 30 Minuten / Tag, über 5 Tage</b>
Gehen während der Arbeit	3,3	$3,3 \times 30 \times 5 = 495$ MET-Minuten / Woche
Fahrradfahren	6,0	$6,0 \times 30 \times 5 = 900$ MET-Minuten / Woche
Moderate Gartenarbeit	4,0	$4,0 \times 30 \times 5 = 600$ MET-Minuten / Woche
Anstrengende Arbeit	8,0	$8,0 \times 30 \times 5 = 1\,200$ MET-Minuten / Woche
		<b>Insgesamt</b> = 3 195 MET-Minuten / Woche

Anhand der gesamten Anzahl von MET-Minuten pro Woche sowie der mit der KA verbrachten Zeit wurden alle Teilnehmenden in drei Aktivitätskategorien klassifiziert.

Kategorie 1: Nicht ausreichend aktiv (*low*). Dies ist die niedrigste Stufe der KA. Personen, die die Kriterien für die Kategorien 2 oder 3 nicht erfüllen, gelten als Personen mit einem „niedrigen“ körperlichen Aktivitätsniveau.

Kategorie 2: Ausreichend aktiv (*moderate*). Das Muster, der als „moderat“ einzustufenden Aktivität, soll eine der folgenden Kriterien erfüllen:

- a) drei oder mehr Tage mit einer anstrengenden Aktivität von mindestens 20 Minuten pro Tag  
ODER
- b) fünf oder mehr Tage mit moderater Intensität und / oder mindestens 30 Minuten Gehzeit pro Tag  
ODER
- c) fünf oder mehr Tage mit einer Kombination aus Gehen, moderater Intensität oder anstrengender Tätigkeit, die ein Minimum von mindestens 600 MET-Minuten / Woche erreichen.

Es wird vorgeschlagen, dass es sich um ein Aktivitätsniveau handelt, das mindestens „einer halben Stunde der physischen Aktivität mäßiger Intensität an den meisten Tagen“ entspricht, also der aktuellen Empfehlung zur KA für Allgemeinbevölkerung (WHO, 2012).

Kategorie 3: Hochaktiv (*high*). Die beiden Kriterien für die Einstufung als „high“ sind:

a) eine anstrengende Tätigkeit an mindestens drei Tagen mit einem Minimum von 1 500 MET-Minuten / Woche

ODER

b) sieben oder mehr Tage einer beliebigen Kombination von Gehen, moderaten oder anstrengenden Aktivitäten, die ein Minimum von insgesamt 3 000 MET-Minuten / Woche erreichen.

Diese Kategorie wurde entwickelt, um ein höheres Aktivitätsniveau zu beschreiben. Es ist zwar bekannt, dass ein höherer gesundheitlicher Nutzen mit einer erhöhten Aktivität verbunden ist, es gibt aber keinen Konsens über den genauen Umfang der Aktivität für einen maximalen Nutzen. In Abwesenheit festgelegter Kriterien schlägt das IPAQ-Forschungskomitee eine Messgröße vor, die mindestens mehr als eine Stunde pro Tag oberhalb des basalen Niveaus für moderat intensive Aktivität liegt bzw. für anstrengende Aktivitäten liegt die Messgröße eine halbe Stunde oberhalb des basalen Niveaus. Diese Berechnungen basierten auf den Ergebnissen der Schrittzählerstudien (Tudor-Locke und Bassett, 2004).

Da es keine etablierten Zielwerte für MET-Minuten / Woche gibt, empfiehlt das IPAQ-Forschungskomitee, anstelle des Mittelwertes den Median und den Interquartilsabstand für die Gesamtanzahl aller MET-Minuten der Probanden zu berechnen. Das soll eine bessere Vergleichbarkeit mit gängiger Literatur ermöglichen.

Eine zusätzliche Möglichkeit für weitere Fragestellungen sind die Fragen des Fragebogens, die die im Sitzen verbrachte Zeit erfassen. Diese Daten werden aber nicht in die zusammenfassende Bewertung der KA einbezogen.

### GPAQ

Ein weiterer Fragebogen zur Erfassung der KA, der in der vorliegenden Arbeit benutzt wurde, ist der von der WHO entwickelte GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire). Das Ausfüllen des GPAQ erfolgte getrennt vom IPAQ an einem anderen planmäßigen Termin in der rheumatologischen Ambulanz, dementsprechend war das Ausfüllen des Fragebogens keine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Das Ziel der Verwendung eines zusätzlichen Fragebogens für KA war der Vergleich von zwei verschiedenen Messinstrumenten sowie die Kontrolle der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen, die durch subjektive Erhebungsmethoden gewonnen wurden. Insgesamt haben 57 Patienten den GPAQ-Fragebogen ausgefüllt.

Analog zum IPAQ erfasst der GPAQ die gesamte KA, die innerhalb von sieben Tagen verrichtet wird. Dabei beziehen sich die Fragen auf drei verschiedene Lebensbereiche: KA bei der Arbeit, in der Freizeit und bei Fortbewegung von Ort zu Ort. Wie beim IPAQ werden im GPAQ nur Tätigkeiten mit einer ununterbrochenen Mindestdauer von zehn Minuten berücksichtigt. Dabei werden alle KAen in zwei Intensitätsstufen unterteilt: in moderate und anstrengende Tätigkeiten. Eine Fortbewegung von Ort zu Ort wird als eine moderate Tätigkeit klassifiziert. Allerdings wird bei der Berechnung von MET-Minuten zwischen Fahrradfahren und Zufußgehen nicht unterschieden und beiden Tätigkeiten wird ein MET-Wert von 4,0 zugeordnet. Die Klassifizierung in Aktivitätskategorien erfolgte Anhand der gleichen Kriterien wie bei dem oben beschriebenen IPAQ-Fragebogen. Zusätzlich dazu wurden alle Teilnehmenden gemäß der offiziellen Richtlinie zur Datenanalyse in zwei Aktivitätskategorien unterteilt: „inaktiv“ und „aktiv“. Dabei entspricht die Kategorie „inaktiv“ der Kategorie „nicht ausreichend aktiv (*low*)“ des IPAQ-Fragebogens und die Kategorie „aktiv“ entspricht den restlichen Kategorien, „ausreichend aktiv (*moderate*)“ und „hochaktiv (*high*)“, des IPAQ-Fragebogens (WHO, 2013). Die letzte Frage des Fragebogens erfasst die Zeit, die man an einem gewöhnlichen Tag mit Sitzen oder Ruhen verbringt.

#### Selbst erstellter Fragebogen bezüglich KA

Man vermutet, dass allgemeine Informiertheit bezüglich der gesundheitlichen Vorteile von körperlicher Aktivität und persönliche Überzeugungen einen Einfluss auf den Umfang der berichteten KA haben können (Troiano et al., 2008). Jedoch existierte nach unserem besten Wissen zur Zeit der Datenerhebung kein standardisierter Fragebogen, um die Ansichten der Patienten bezüglich des Einflusses von sportlicher Aktivität auf ihre allgemeine Gesundheit zu erfassen und insbesondere, um die subjektive Einschätzung eines Erkrankten bezüglich des gegenseitigen Einflusses zwischen Sport und SLE zu erfassen. Deswegen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Fragebogen erstellt, um einen Einblick in die subjektive Einschätzung dieser Faktoren zu eröffnen. Dabei mussten die Probanden auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten, wie zutreffend die Aussagen für sie persönlich waren, die aus den Ergebnissen der Studie „Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus“ abgeleitet wurden, beziehungsweise wie gut die Aussagen bezüglich generellen und krankheitsspezifischen Vorteilen und Hürden für KA auf sie zutrafen (Mancuso et al., 2011). Außerdem wurde das Sport- und Rauchverhalten erfasst.

#### Krankheitsaktivität und Organschäden

##### SLEDAI

Zur Erfassung der Aktivität des SLE wurde in der vorliegenden Arbeit der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) verwendet. Der Index erfasst die

Krankheitsaktivität innerhalb der letzten 10 Tage. Es ist ein globaler Index mit 24 gewichteten, objektiven klinischen und labortechnischen Variablen. Der SLEDAI beinhaltet immunologische Ergebnisse in Form einer positiven Bewertung für jedes abnormale Niveau von Anti-dsDNA-Antikörpern oder Komplement (C3 oder C4). Die Krankheitsaktivität kann zwischen 0 und 105 Punkten liegen. Die Remission der Erkrankung wurde durch die DORIS-Arbeitsgruppe als SLEDAI = 0 unter weniger als 5 mg Prednison pro Tag definiert (van Vollenhoven et al., 2017). Eine andere Arbeitsgruppe (Franklyn et al., 2016) hat eine niedrige Krankheitsaktivität als Behandlungsziel durch folgende Kriterien definiert:

- SLE Disease Activity Index (SLEDAI) von nicht mehr als 4 Punkten;
- Prednisolon von nicht mehr als 7,5 mg täglich;
- Fehlen einer neuen oder gefährlichen Organbeteiligung.

#### SLICC/ACR Damage Index

Eine Forschergruppe, die sich für das klinische Ergebnis von Patienten mit SLE interessierte, entwickelte einen klinischen Index für chronische Schäden: den Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index, der vom American College of Rheumatology anerkannt wurde, so dass der vollständige Titel des Indexes SLICC/ACR Damage Index lautet (Gladman et al., 1997). Der Index umfasst 41 Elemente, die zwölf Organsysteme umfassen. Dazu gehören spezifische mit SLE assoziierten Komorbiditäten, wie z. B. vorzeitig auftretenden kardiovaskuläre Erkrankungen, Organschäden durch die Erkrankung per se, wie Lungenfibrose und Nierenversagen; und Schäden, die oft auf eine behandlungsbedingte Toxizität zurückzuführen sind, wie die Entwicklung von Katarakt durch die Behandlung mit Kortikosteroiden; außerdem sind andere mögliche komorbide Zustände berücksichtigt, wie z. B. Malignität. Auch ein Diabetes wird bei der Berechnung des Gesamtscores berücksichtigt, und zwar ein von der Behandlung unabhängiger Diabetes, der eine Therapie erfordert (Gladman et al., 1996). Um als Schaden eingestuft zu werden, sollten die Manifestationen sechs Monate lang kontinuierlich bleiben oder mit einem unmittelbar pathologischen Ereignis (z. B. einen Myokardinfarkt) verbunden sein. Einige Aspekte können mit zwei Punkten für wiederkehrende Ereignisse bewertet werden, wie z. B. wiederholte Schlaganfälle und avaskuläre Nekrose an zwei Stellen. Die maximale Punktzahl beträgt 47, aber Erkrankte erreichen selten mehr als 12 Punkte. In den meisten Lupuskohorten weisen etwa 50 % der Erkrankten mindestens einen Schaden auf (Griffiths et al., 2005).

#### Fragebogen zur körperlichen Eruiierung

##### HAQ-DI

Der HAQ-DI (Health assessment Questionnaire Disability Index) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Funktionseinschränkungen im alltäglichen Leben. Dieses Messinstrument

wurde von *Fries und Kollegen* Ende der 1970er Jahre an der Stanford Universität entwickelt (Bruce und Fries, 2003a). Die Mehrheit der früheren Studien hat den HAQ-DI bei Patienten mit rheumatoider Arthritis angewendet, jedoch gab es in den letzten Jahren eine zunehmende Anzahl von Anwendungen des HAQ bei anderen rheumatischen Erkrankungen, auch bei an SLE Erkrankten (Ramey et al., 1992). Der Fragebogen enthält insgesamt 20 Fragen bezüglich acht alltäglicher Funktionsbereiche: Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen und Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere Tätigkeiten. Dabei wird der Schweregrad jeder Tätigkeit von 0 („ohne jede Schwierigkeit“) bis 3 („nicht dazu in der Lage“) Punkten eingeschätzt. Außerdem werden unterschiedliche Hilfsmittel angekreuzt, die man üblicherweise für die Tätigkeiten nutzt sowie die Notwendigkeit von Hilfe von einem anderen Menschen abgefragt.

Zur Berechnung des HAQ-DI-Wertes nimmt man von jedem der acht Funktionsbereiche jeweils den Wert der am besten bewerteten Frage. Wenn der höchste Wert 0 („ohne jede Schwierigkeit“) oder 1 („mit einigen Schwierigkeiten“) beträgt, gibt man aber Hilfsmittel oder Fremdhilfe an, wird diesem Funktionsbereich einen Wert von 2 („mit großen Schwierigkeiten“) zugeschrieben. Am Ende berechnet man einen mittleren Wert mit den besten Werten aller Funktionsbereiche. Die Verwendung des Health Assessment Questionnaire (HAQ) ist bei rheumatoider Arthritis weit verbreitet. Er wurde auch bei Patienten mit SLE, die an Arthritis leiden, validiert. Es wurde jedoch keine Korrelation mit dem SLEDAI-Aktivitätsindex beobachtet, und der Index fokussiert eindeutig auf die Gelenkbeschwerden, die nur einen Teil des Problems bei an SLE Erkrankten darstellen. (Fernando und Isenberg, 2005). Die Durchschnittswerte, von welchen in einer populationsbasierten Studie berichtet wurden, liegen bei 0,49, bei Osteoarthritis- und rheumatischen Arthritispatienten bei 0,8 bzw. 1,2 (Bruce und Fries, 2003b).

### Schmerzfragebogen

#### Pain DETECT

Dieser Fragebogen wurde von *Freyenhagen und Mitarbeitern* zum Nachweis neuropathischer Schmerzkomponenten bei Patienten mit chronischen Schmerzen entwickelt (Freyenhagen et al., 2006). Der Fragebogen enthält eine visuelle Analogskala, auf welcher Probanden die gesamte Schmerzintensität abbilden können. Dabei werden drei solche Skalen für drei unterschiedliche Zeitabstände verwendet: aktuelle Schmerzstärke, stärkster Schmerz in den letzten vier Wochen und der Durchschnittsschmerz in den letzten vier Wochen. Zur Offenlegung der neuropathischen Komponente werden sieben typische Schmerzmerkmale auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet. Anhand dieser Antworten wird ein Zwischenwert berechnet. Dazu addiert man Angaben zum Schmerzverlauf und der Schmerzausstrahlung. Der endgültige Summenwert kann zwischen -1 und 38 Punkten liegen. Dabei entsprechen

Werte bis 12 Punkten einem negativen Ergebnis für das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente, ab dem Wert von 19 Punkten ist sie wahrscheinlich und bei Werten von 13 bis 18 kann man keine eindeutige Aussage machen.

#### Fragebogen zur Erfassung der Fatigue

##### MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)

Die MFI ist eine 20-Punkte-Skala, die entwickelt wurde, um die fünf Dimensionen von Fatigue zu bewerten: allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, reduzierte Motivation, reduzierte Aktivität und geistige Fatigue. Durch die Begrenzung der Länge des Fragebogens hofften die Entwickler, diejenigen Personen ansprechen zu können, die längere Fragebögen als besonders anstrengend empfinden, und gleichzeitig genügend detaillierte Informationen zu erhalten, um mehrere Facetten von Müdigkeit zu untersuchen. Die Skala wurde in einer Vielzahl von Probandengruppen validiert, darunter auch bei Krebspatienten, Armee-Rekruten, Studierenden der Psychologie und Personen, die an einer Studie zum chronischen Fatigue-Syndrom (Durchschnittsalter 39 Jahre) teilnahmen. Bei der Befragung wird eine Skala von 1 bis 7 verwendet. Durch diese wird eingeschätzt, wie passend bestimmte Aussagen sind. Einige positiv formulierte Aussagen sind in umgekehrter Reihenfolge zu bewerten. Eine höhere Gesamtpunktzahl entspricht einer stärkeren Grad an Müdigkeit (Smets et al., 1995, Shahid et al., 2011). Die empirisch ermittelten Werten für die deutsche Allgemeinbevölkerung wurden von *Schwarz et al.* publiziert (Schwarz et al., 2003).

##### FACIT-Fatigue

Das Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-(FACIT)-Erfassungssystem ist eine Sammlung von gesundheitsbezogenen Fragebögen zur Lebensqualität. In dieser Studie wurde die Fatigue-Skala des Facit-Erfassungssystems (Version 4) angewendet (Webster et al., 2003). Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein subjektives Messinstrument für die Fatigue-Symptomatik über die letzten vergangenen sieben Tage. Die Aussagen werden auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet, bzw. von „Überhaupt nicht“ bis „Sehr“. Um die FACIT-Fatigue zu bewerten, werden alle Punkte zu einem einzigen Fatigue-Score mit einem Bereich von 0 bis 52 Punkten summiert, wobei die Punkte gegebenenfalls umgekehrt bewertet werden, um eine Skala zu erhalten, in der höhere Werte eine bessere Funktionsfähigkeit oder weniger Fatigue bedeuten (Webster et al., 2003). Der empirisch ermittelte mittlere Wert für Frauen in der Allgemeinbevölkerung beträgt 38,9 Punkte (FACIT Measurement System, 2010), so dass man in der vorliegenden Arbeit den Wert von < 39 als einen Grenzpunkt für die Gruppeneinteilung festgelegt hat.



### Fragebogen zur Lebensqualität

#### SF-36

Der SF-36 (The Short Form-36) ist ein Patientenfragebogen zur Lebensqualität. Der Fragebogen spiegelt das allgemeine Wohlbefinden und die Zufriedenheit mit den gesundheitsbezogenen Aspekten des Lebens einer Person wider. SF-36 besteht aus 36 Fragen, die in acht Skalen unterteilt sind: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, psychischer Gesundheitszustand, allgemeiner Gesundheitszustand, soziale Funktionsfähigkeit und Schmerz. Dabei ist jede Skala so konzipiert, dass ein höher Wert (von 0 bis 100) einer besseren Lebensqualität entspricht (Ware und Sherbourne, 1992, Bullinger et al., 1995).

### Fragebogen zur Analyse des psychologischen Allgemeinzustandes

#### PSQ-30

Der „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) ist ein 30 Fragen umfassendes Instrument, das von *Levenstein et al.* entwickelt wurde, um den wahrgenommenen Stress zu quantifizieren (Levenstein et al., 1993). Es sind zwei Teile des Fragebogens auszufüllen: Der erste Teil des Fragebogens bezieht sich auf Situationen, die „im letzten Monat“ stattgefunden haben und der zweite Teil des Fragebogens stellt Fragen zu „den letzten zwei Jahren“. Der Fragebogen enthält sowohl positiv als auch negativ formulierte Elemente. Jedes Element wird auf einer vierstufigen Skala bewertet, die von 1 („fast nie“) bis 4 („fast immer“) reicht. Höhere Werte deuten auf einen stärker wahrgenommenen Stress hin. Ursprünglich auf Englisch konzipiert, wurde dieses Instrument ins Deutsche übersetzt und von *Fliege et al.* validiert (Fliege et al., 2001).

#### STAI

Das State-Trait Anxiety Inventory (STAI) ist ein psychologisches Inventar, welches aus zwei Skalen mit jeweils 20 Fragen besteht. Das STAI misst zwei Arten von Angst. Die State-Angst (STAI-S), oder Angst als vorübergehende emotionale Reaktion gegenüber einer Stresssituation, und die Trait-Angst (STAI-T), oder das Angstniveau als ein persönliches Merkmal (Kendall et al., 1976). Die Antwortmöglichkeiten für STAI-S-Skala rangieren von „überhaupt nicht“, „ein wenig“ bis „ziemlich“ und „sehr“, und für STAI-T von „fast nie“, „manchmal“ bis „oft“ und „fast immer“. Diesen Antworten werden Punkte von 1 bis 4 zugeschrieben. Ein höherer Summenwert entspricht einen höheren Grad an Angst.

#### BDI-II

Das Beck Depression Inventory (BDI), erstellt von Aaron T. Beck, ist ein 21 Fragen umfassender Multiple-Choice-Fragebogen, einer der am weitesten verbreiteten

psychometrischen Tests zur Messung der Schwere von Depressionen. In seiner aktuellen Version ist der BDI-II für Personen ab 13 Jahren konzipiert und setzt sich aus Elementen zusammen, die solche Depressionssymptome wie Hoffnungslosigkeit und Reizbarkeit, Wahrnehmungen von Schuldgefühlen oder Bestrafungsgefühle sowie körperliche Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und mangelndes Interesse am Sex betreffen. Die Antworten bezüglich der oben genannten Symptome beziehen sich auf einen Zeitraum der vergangenen zwei Wochen und sind auf einer Skala von 0 bis 3 zu bewerten. Der Summenwert kann somit einen Wert zwischen 0 und 63 annehmen, wobei die Testergebnisse wie folgt interpretiert werden: 0–9 – keine depressiven Symptome; 10–15 – leichte Depression (Subdepression); 16–19 – mittlere Depression; 20–29 – mittelschwere Depression; 30–63 – schwere Depression (Wintjen und Petermann, 2010).

## **2.3 Messung der körperlichen Leistung**

Die Patienten absolvierten auch einen leistungsbezogenen Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtest zur Messung der Trainingskapazität. Die Durchführung der Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtests erfolgte getrennt voneinander an zwei separaten, planmäßigen Terminen in der rheumatologischen Ambulanz. Dabei wurde während der ersten Runde der Datenerhebung der zweiminütige Gehtest und während der zweiten Runde der sechsminütige Gehtest durchgeführt.

### **2.3.1 Ausschlusskriterien für den Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtest**

Orientiert an der Richtlinie der American Thoracic Society zur Durchführung eines 6-Minuten-Gehtestes wurden folgende Ausschlusskriterien für die Durchführung der 2- und 6-Minuten-Gehteste festgelegt (ATS, 2002):

- körperliche Erschöpfung, Schwindel, leichte Kopfschmerzen,
- Thoraxschmerzen; Kurzatmigkeit / Dyspnoe,
- Zustand nach akuter Myokardinfarkt (3–5 Tage),
- instabile Angina pectoris und akute Myokardischämie,
- unkontrollierte Rhythmusstörungen mit hämodynamischer Beeinträchtigung,
- akute bzw. aktive entzündliche Herzerkrankungen (Endo-, Peri-, Myokarditis),
- dekompensierte Herzinsuffizienz,
- v. a. Aortendissektion,
- hochgradige und symptomatische Aortenklappenstenose,

- akute Lungenembolie,
- akute Bein- / Beckenvenenthrombose,
- nicht-kontrolliertes Asthma, schwere akute Exazerbation einer COPD,
- akute extra-kardiopulmonale Erkrankungen mit der Gefahr der Verschlechterung unter Belastung (z. B. Infektion, Nierenversagen, schwere Hyperthyreose),
- psycho-kognitive Beeinträchtigung mit Unfähigkeit zur Kooperation,
- Epilepsie, falls Gefahr einer Konvulsion unter Belastung besteht,
- orthopädische Beeinträchtigung, die die Durchführung der Belastung einschränkt,
- inadäquates Schuhwerk.

### **2.3.2 Durchführung des Zwei- und Sechs-Minuten-Gehtestes**

Zur Durchführung der beiden Gehtests wurde in dem ebenen, wenig frequentierten Gang der rheumatologischen Ambulanz eine 15 Meter lange Gehstrecke festgelegt. Anfangs- und Endpunkte (Wendepunkte) wurden auf dem Boden des Ganges durch rote Aufkleber deutlich markiert. Auch die jeweils drei Meter langen Teilstreckenabschnitte wurden deutlich durch grüne Striche auf dem Boden des Ganges gekennzeichnet. Beide leistungsbezogenen Tests wurden während des gesamten Zeitraums vom selben Tester durchgeführt. Der Tester hatte die Aufgabe zu prüfen, dass keine Kontraindikationen für die Messung der Trainingskapazität (s. Kapitel 2.3.1) vorlagen, und die Teilnehmenden in unmittelbarer Nähe des Startbereichs mindestens zehn Minuten sitzend ruhen konnten. Die Möglichkeit für ärztliches Eingreifen im Falle medizinischer Komplikationen war durch die unmittelbare räumliche Nähe des Ganges an das ärztliche Sprechzimmer sichergestellt.

Jedem Patienten wurden der Ablauf und das Ziel der Gehstreckenmessung mündlich erklärt. Sie wurden gebeten, während des zwei- bzw. sechsminütigen Gehtestes so viel an Strecke zurückzulegen, wie es nur möglich ist, ohne dabei zu rennen. Die Wendung um die Wendungspunkte wurde demonstriert. Es wurde außerdem erklärt, dass man jederzeit das Tempo verringern, anhalten und auch Pausen machen kann, wenn dies nötig ist.

Mittels einer digitalen Stoppuhr mit Countdown-Funktion wurden die zweiminütige Zeitabstände gemessen und nach zwei Minuten bei dem 2-Minuten-Gehtest, bzw. nach zwei, vier und sechs Minuten bei dem 6-Minuten-Gehtest, wurde die zurückgelegte Strecke notiert. Gezählt wurden die Anzahl der Wendungen sowie die verbleibende Gehstrecke bis zum nächsten roten Wendepunkt nach je zwei Minuten.

Während der Gehstreckenmessung erhielten die Teilnehmenden nach jeder vergangenen Minute eine standardisierte Zeitansage zur besseren Einschätzung der verbleibenden Belastungsdauer. Die Zeitansagen waren wie folgend formuliert:

- „Sie machen das sehr gut. Eine Minute ist geschafft.“
- „Sie machen das sehr gut. Zwei Minuten sind vorbei.“
- „Sie machen das sehr gut. Sie haben noch vier (drei oder zwei) Minuten.“

Gleich nach dem Test wurde gefragt, was am ehesten vom Weiterlaufen abgehalten hätte bzw. welche Beschwerden die Erkrankten während der Gehstreckenmessung hatten. Somit wurde die körperliche Beeinträchtigung während des Gestestes erfasst.

Nach einem Gehtest wurden die anthropometrischen Daten (Größe und Gewicht) erfragt sowie eine Messung des Bauchumfanges vorgenommen. Anhand der anthropometrischen Merkmale der Probanden wurden für jeden ein Vorhersagewert errechnet sowie die Abweichung von dem vorhergesagten Wert bestimmt. Da es mehrere Formeln zur Berechnung der Normwerte gibt und es bisher nicht gelungen ist, einheitliche Referenzwerte anhand von anthropometrischen Merkmalen festzulegen, orientierte man sich an die Übersichtsarbeit von *Dourado et al.*, worin unterschiedliche Formeln für die Berechnung der Referenzwerte für den 6-minütigen Gehtest miteinander verglichen wurden. Unter allen in dem Artikel behandelten Referenzformeln war die Vorhersagekraft ( $r^2 = 0,77$ ) der von *Ben Saad et al.* vorgeschlagenen Formel am größten, was die Verwendung dieser Formel in der aktuellen Arbeit rechtfertigte (Dourado, 2011, Ben Saad et al., 2009). Die Vorhersagewerte wurden somit anhand der folgenden Formel errechnet:

$720,50 - (160 \times \text{Geschlecht (Männer} = 0; \text{Frauen} = 1) - (5,14 \times \text{Alter in Jahren}) - (2,23 \times \text{Gewicht in kg}) + 2,72 \times \text{Größe in cm})$ ; (Ben Saad et al., 2009).

Damit die Auswertung des zweiminütigen Testes einheitlich mit dem 6-Minuten Test verlief, hat man für die Auswertung des zweiminütigen Gehtestes die Vorhersageformel gewählt, die möglichst die gleichen personenbezogenen Faktoren (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) berücksichtigt. Die Vorhersagewerte für den 2-Minuten Test wurden somit anhand der folgenden Formel errechnet:

Distanz für den 2-Minuten-Gehtest

- a) Männer =  $123,252 - [\text{Alter in Jahren} \times 0,699] + [\text{Größe (cm)} \times 0,711]$
- b) Frauen =  $108,278 - [\text{Alter in Jahren} \times 0,691] + [\text{Größe (cm)} \times 0,698]$  (Zhang et al., 2018).

## **2.4 Bestimmung der IL-6 Plasmakonzentration**

### **2.4.1 Blutentnahmen**

Während des planmäßigen Aufenthaltes der Patienten in der rheumatologischen Ambulanz bzw. der Studienambulanz des Universitätsklinikums Leipzig wurde von denjenigen, die eingewilligt hatten, bei einer Routinenblutentnahme ein zusätzliches Serumröhrchen abgefüllt, woraus ein Interleukin gemessen wurde. Die Blutproben wurden sofort oder nach kürzester Zeit von dem Doktoranden weiterverarbeitet. Durch Zentrifugieren über drei Minuten bei 3 000 U / min wurde Blutplasma von Blutbestandteilen getrennt und anschließend abpipettiert, sodass die Serumproben bis zur weiteren Bearbeitung bei -80 °C aufbewahrt werden konnten.

### **2.4.2 Labormessung**

Zur Bestimmung des IL-6 Zytokins wurde ein kommerziell erhältliches ELISA-Set der Firma BD Biosciences benutzt und nach Herstelleranleitung verwendet. Mikrotiterplatten wurden zuerst mit 100 µl-Lösung eines Capture-Antikörpers über Nacht inkubiert. Nach Beendigung der Inkubation wurden die Platten dreimalig mit Waschpuffer gewaschen. Danach erfolgte für 60 Minuten die Blockierung freier Proteinbindungsstellen mit 200 µl pro jedes Well einer PBS mit 10 % FBS-Lösung. Nach erneutem dreimaligen Waschen wurden in die Wells der Platten je 100 µl der zu untersuchenden Serumproben und Standardlösung hinzugefügt und anschließend über zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Als nächster Schritt wurden die Platten fünfmal gewaschen und anschließend hat man Detektions-Antikörper zugegeben. Nach 60-minütigem Inkubieren und siebenmaligem Waschen wurde eine Lösung mit Tetramethylbenzidin und Hydrogen Peroxid zugegeben und 30 Minuten im Dunkeln inkubiert. Danach wurde die Enzymreaktion mit 50 µl einer Stopplösung gestoppt und bei 450 nm wurde die optische Dichte zur Ermittlung der Zytokinmenge bestimmt.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Programmen Statistica 10, SAS JMP und Graphpad Prism Version 7. Vergleiche zwischen zwei Gruppen auf quantitativen Skalen wurden auf der Grundlage des nichtparametrischen Mann-Whitney-Kriteriums durchgeführt. Vergleiche von drei oder mehr Gruppen auf quantitativen Skalen wurden mithilfe des nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Testes durchgeführt. Zur Beschreibung der quantitativen Indikatoren wurden der Mittelwert und die Standardabweichung im Format „MW  $\pm$  SD“ verwendet. Bei allen Grafiken für quantitative Variablen, sofern nicht gesondert erwähnt, wird das arithmetische Mittel durch einen Punkt, der Median durch ein horizontales Segment, der intraquartile Bereich durch ein Rechteck und die Minimal- und Maximalwerte durch vertikale Segmente angezeigt. Die statistische Signifikanz verschiedener Werte für Binär- und Nennwerte wurde anhand des Pearson-Chi-Quadrat-Kriteriums ermittelt. Das Niveau der statistischen Signifikanz wurde auf dem Niveau der Fehlerwahrscheinlichkeit 0,05 festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Charakterisierung der Patienten

Nach Überprüfung auf das vollständige Ausfüllen der Fragebogensammlung konnte man Daten von 99 Studienteilnehmenden bei der Auswertung berücksichtigen. Die eingeführten Tabellen verschaffen einen Überblick über die klinischen Merkmale des untersuchten Patientenkollektivs.

**Tabelle 5: Demographische Determinanten des Patientenkollektivs**

SLE-Patienten (N = 99)	N/MW $\pm$ SD / (%)	Min–Max
Mittleres Alter	50,91 $\pm$ 15,86	23–86
• darunter 23–64	77 (77,8 %)	
• darunter $\geq$ 65	22 (22,2 %)	
Männlich	6 (6,1 %)	
Weiblich	93 (93,9 %)	

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 50,91  $\pm$  15,86 Jahre, dabei lag das minimale bzw. maximale Alter bei 23 bzw. 86 Jahren. Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 93,9 % Frauen und 6,1 % Männern zusammen. Das entspricht der allgemein bekannten höheren Prävalenz von Frauen bei der Erkrankung.

**Tabelle 6: Krankheitsaktivitätsindex bei SLE-Patienten**

SLE-Patienten (N = 99)	N/MW $\pm$ SD/(%)	Min–Max
SLEDAI	4,00 $\pm$ 4,20	0–20
SLEDAI = 0	15 (15,2 %)	
SLEDAI 0 bis 4 Punkte	74 (74,7 %)	
SLEDAI > 4 Punkte	25 (25,3 %)	

Der mittlere SLEDAI-Wert lag bei 4,00  $\pm$  4,20 Punkten, was einer oberen Grenze für die Definition einer niedrigen Krankheitsaktivität nach *Franklyn et al.* entspricht. Dabei waren 25 Erkrankte (25,3 %) nicht in dem Zustand der niedrigen Krankheitsaktivität (SLEDAI > 4). Der minimale Wert lag bei 0 und der maximale Wert bei 20 Punkten.

**Tabelle 7: Erkrankungsdauer und Organschäden laut des SLICC/ACR Damage Index**

SLE-Patienten (N = 99)	N/MW ± SD	%
Erkrankungsdauer	17,9 ± 10,17	
SLICC/ACR Damage Index	1,65 ± 1,55	
Organschäden		
Augen	10	10,1
Neuropsychiatrisch, darunter	19	19,2
• Kognitive Beeinträchtigung oder schwere Psychose anamnestisch	4	4,0
• Krampfanfälle für ≥ 6 Monate therapiepflichtig	4	4,0
• Zerebrovaskulärer Insult	11	10,1
• Neuropathie	5	5,1
Nieren	19	19,2
Pulmonal	10	10,1
Herz	7	7,1
Periphere Gefäße	21	21,2
Gastrointestinal	15	15,2
Muskuloskeletal	20	20,2
Haut	7	7,1
Diabetes mellitus*	9	9,1
Malignomen	10	10,1

Fußnote\*: Definitionsgemäß handelt es sich um einen von der Behandlung unabhängigen Diabetes, der eine Therapie erfordert (Gladman et al., 1996).

In der obenstehenden Tabelle 7 sind Organschäden laut dem SLICC/ACR Damage Index präsentiert, dabei ist die Kategorie der neuropsychiatrischen Beteiligungen detailliert mit einzelnen Unterkategorien eingeführt. Das liegt daran, dass die neuropsychiatrischen Organschäden mit einigen Zielvariablen korreliert sind, wie es in nächsten Kapiteln näher erläutert wird.



**Tabelle 8: Health Assessment Questionnaire Disability Index bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N/MW <math>\pm</math> SD/(%)</b>	<b>Min–Max</b>
<b>HAQ-DI</b>	0,51 $\pm$ 0,57	0–3
<b>HAQ-DI <math>\geq</math> 0,5</b>	44 (44,4 %)	
<b>HAQ-DI <math>\geq</math> 1</b>	20 (20,2 %)	
<b>HAQ-DI <math>\geq</math> 1,5</b>	6 (6,1 %)	

Der Mittelwert für den HAQ-DI lag bei 0,51  $\pm$  0,57 Punkten. Dabei hatten von den Erkrankten 44 (44,4 %), einen Wert von  $\geq$  0,5 Punkten, 20 (20,2 %) einen Wert von  $\geq$  1 Punkten und 6 (6,1 %) hatten einen Wert von  $\geq$  1,5. Letzteres Maß an Funktionseinschränkung korrelierte mit einigen Zielvariablen, die in den nächsten Kapiteln näher erläutert werden.

**Tabelle 9: Schmerzintensität auf numerischen Ratingskalen**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N/MW <math>\pm</math> SD/(%)</b>	<b>Min–Max</b>
<b>Schmerz aktuell (cm)</b>	3,20 $\pm$ 2,25	0–8
<b>Schmerz aktuell &gt; 0</b>	85 (85,9 %)	
<b>Stärkster Schmerz der letzten 4 Wochen (cm)</b>	5,19 $\pm$ 2,98	0–10
<b>Schmerzdurchschnitt der letzten 4 Wochen (cm)</b>	3,87 $\pm$ 2,42	0–8

Wie die Tabelle 9 zeigt, empfanden 85 Erkrankte (85,9 %) einen augenblicklichen Schmerz (Schmerz aktuell > 0 auf NRS) zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung. Der mittlere aktuelle Schmerz und durchschnittliche Schmerz der letzten vier Wochen lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 3,20  $\pm$  2,25 bzw. 3,87  $\pm$  2,42 cm, was einer leichten Schmerzintensität entspricht. Der mittlere Wert für den stärksten Schmerz der letzten vier Wochen betrug 5,19  $\pm$  2,98 cm. Das entspricht einer mittelstarken Schmerzintensität.

**Tabelle 10: Neuropathische Schmerzkomponenten bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N/MW <math>\pm</math> SD/(%)</b>	<b>Min–Max</b>
PainDETECT Summenwert	11,32 $\pm$ 7,69	0–24
PainDETECT 0–12 Punkte	58 (58,6 %)	
PainDETECT 13–18 Punkte	16 (16,2 %)	
PainDETECT 19–38 Punkte	18 (18,2 %)	

Wie in der Tabelle 10 zu sehen ist, hatten 18 (18,2 %) der Studienteilnehmenden  $\geq 19$  Punkte in dem PainDETECT Fragebogen, was einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der neuropathischen Schmerzkomponente entspricht. 58 (58,6 %) erreichten zwischen 0 und 12 Punkten, was für eine geringe Wahrscheinlichkeit der neuropathischen Schmerzkomponente spricht. Bei 16 Erkrankten (16,2 %) lagen die Werte zwischen 13 und 18 Punkte, was keine eindeutige Aussage ermöglicht.

**Tabelle 11: Die Schmerzintensitäten auf drei numerischen Ratingskalen sind höher bei Patienten mit neuropathischen Schmerzkomponente.**

Schmerzintensität	Neuropathische Schmerzkomponente		p-Wert
	wahrscheinlich, (N = 18)	unwahrscheinlich, (N = 58)	
Schmerz aktuell (cm)	4,89 $\pm$ 2,01	2,33 $\pm$ 2,01	< 0,0001
Schmerzdurchschnitt in 4 Wochen (cm)	5,56 $\pm$ 1,86	2,85 $\pm$ 2,29	< 0,0001
Stärkster Schmerz in 4 Wochen (cm)	7,11 $\pm$ 2,29	3,97 $\pm$ 2,89	< 0,0001

Wie die oben stehende Tabelle 11 verdeutlicht, waren dabei alle drei zeitbezogenen Schmerzskalen signifikant höher in der Gruppe mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine neuropathische Schmerzkomponente verglichen mit der Gruppe mit niedriger Wahrscheinlichkeit.

**Tabelle 12: Mittelwerte der FACIT-Fatigue-Skala bei SLE-Patienten**

Parameter bei SLE-Patienten (N = 99)	N/MW $\pm$ SD/(%)	Min–Max
<b>FACIT-Fatigue Fragebogen</b>		
FACIT-Fatigue	34,27 $\pm$ 10,88	7–52
FACIT-Fatigue < 39	57 (57,6 %)	

Die Tabelle 12 präsentiert die Ergebnisse der Messung der Fatigue-Symptome mittels der FACIT-Fatigue-Skala bei SLE-Patienten. Der mittlere Wert des FACIT-Fatigue-Fragebogens lag bei 34,27 Punkten, was unter dem empirisch ermittelten mittleren Wert (38,9 Punkte) für Frauen in der Allgemeinbevölkerung liegt (FACIT Measurement System, 2010). Die niedrigeren Werte bedeuten dabei mehr Fatigue. Insgesamt lag bei 57 Erkrankten (57,6 %) ein FACIT-Fatigue-Wert von < 39 Punkte vor, was mit einigen Zielvariablen korrelierte, die in den nächsten Kapiteln näher erläutert werden.

**Tabelle 13: Mittelwerte der MFI-Skalen für Fatigue bei SLE-Patienten und Frauen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung nach Schwarz et al. (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

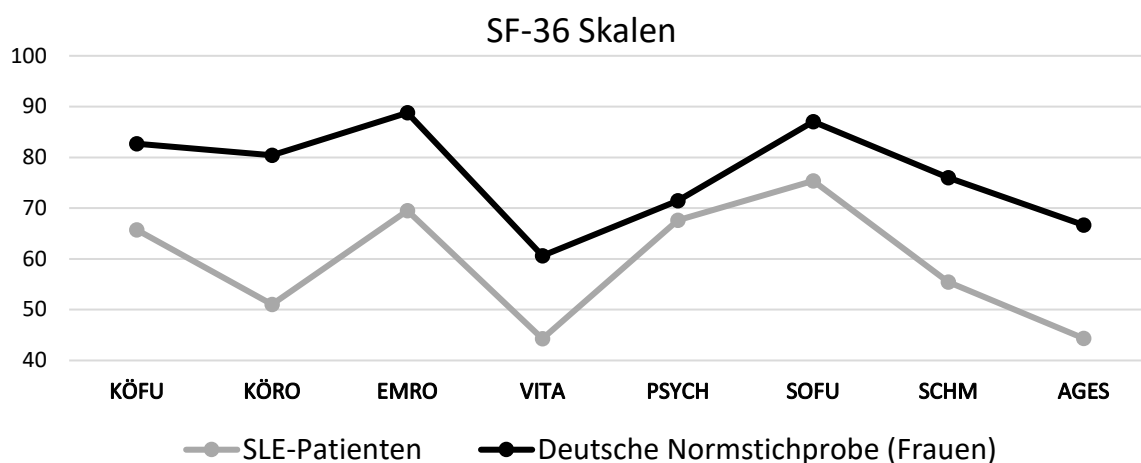
MFI Skalen	$\leq 39$ Jahre		40–59 Jahre		$\geq 60$ Jahre	
	SLE-Patienten	Frauen	SLE-Patienten	Frauen	SLE-Patienten	Frauen
Allgemeine Fatigue	12,7 $\pm$ 4,1	7,7 $\pm$ 3,2	14,0 $\pm$ 4,5	8,7 $\pm$ 3,5	12,7 $\pm$ 4,1	10,8 $\pm$ 3,7
Körperliche Fatigue	10,8 $\pm$ 4,3	6,8 $\pm$ 3,0	13,0 $\pm$ 4	8,2 $\pm$ 3,8	12,7 $\pm$ 3,7	11,1 $\pm$ 4,2
Reduzierte Aktivität	9,6 $\pm$ 4,1	7,1 $\pm$ 3,0	11,8 $\pm$ 4	8,2 $\pm$ 3,7	11,7 $\pm$ 3,9	10,5 $\pm$ 4,0
Reduzierte Motivation	8,6 $\pm$ 3,3	6,7 $\pm$ 2,7	9,4 $\pm$ 3,8	8,0 $\pm$ 3,2	8,9 $\pm$ 4,2	9,9 $\pm$ 3,5
Geistige Fatigue	9,2 $\pm$ 3,5	7,1 $\pm$ 3,1	11,5 $\pm$ 3,5	7,8 $\pm$ 3,1	9,1 $\pm$ 3,7	9,2 $\pm$ 3,4

Auch bei der Betrachtung der Tabelle 13 sieht man, dass fast alle Fatigue-Skalen des MFI-Fragebogens über den empirisch ermittelten Werten für Frauen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung lagen, was einer höheren Ausprägung der Fatigue entspricht (Schwarz et al., 2003).

Die unten stehenden Tabelle 14 und Abbildung 3 präsentieren die mittleren Werte für die SF-36-Skalen des Fragebogens für Lebensqualität. Zum Vergleich wurden auch die Werte für Frauen aus der gesamtdeutschen Normstichprobe eingeführt (Bullinger und Kirchberger, 1998).

**Tabelle 14: SF-36 bei SLE-Patienten: KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz**

SF-36 Skalen	SLE-Patienten; MW $\pm$ SD	Normstichprobe; MW $\pm$ SD
KÖFU	65,71 $\pm$ 24,81	82,71 $\pm$ 23,17
KÖRO	51,01 $\pm$ 42,25	80,41 $\pm$ 33,02
EMRO	69,52 $\pm$ 42,67	88,77 $\pm$ 26,34
VITA	44,28 $\pm$ 19,78	60,62 $\pm$ 18,47
PSYCH	67,60 $\pm$ 18,19	71,44 $\pm$ 16,29
SOFU	75,38 $\pm$ 26,69	87,02 $\pm$ 18,92
SCHM	55,44 $\pm$ 24,14	75,99 $\pm$ 27,68
AGES	44,38 $\pm$ 18,07	66,64 $\pm$ 19,67



**Abbildung 3: Mittelwerte der SF-36-Skalen bei SLE-Patienten und Frauen der Normstichprobe**

**Tabelle 15: Depressive Verstimmung gemessen mit dem Beck-Depressions-Inventar II bei SLE-Patienten**

SLE-Patienten (N = 99)	N/MW $\pm$ SD/(%)	Min–Max
BDI-II-Summenwert	10,79 $\pm$ 8,37	0–39
Keine depressiven Symptome; BDI-II 0–8	45 (45,5%)	
Depressive Symptome; BDI-II $\geq$ 9	54 (54,5 %)	
Leichte depressive Symptome; BDI-II 9–13	23 (23,2 %)	
Mittlere depressive Symptome; BDI-II 14–19	27 (27,3 %)	
Mittelschwere depressive Symptome; BDI-II 20–28	11 (11,1 %)	
Schwere depressive Symptome; BDI-II 29–63	4 (4,0 %)	

Der mittlere BDI-II-Summenwert lag bei 10,79  $\pm$  8,37 Punkten, was einer minimalen Ausprägung der Depressionssymptomatik entspricht. Insgesamt 54 Patienten (54,5 %) wiesen depressive Symptome (BDI-II  $\geq$  9) unterschiedlicher Ausprägung auf.

**Tabelle 16: Stresserleben und Ausprägung der Angst-Symptome bei SLE-Patienten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Parameter	SLE-Patienten (N = 99)	Min–Max
<b>STAI</b>		
STAI-S	42,07 $\pm$ 10,99	20–75
STAI-T	42,52 $\pm$ 10,65	21–72
<b>PSQ 30</b>		
PSQ 30 (30 T)	33,54 $\pm$ 17,34	0–85
PSQ 30 (1–2 J)	35,35 $\pm$ 18,63	1–86

Die obenstehende Tabelle 16 präsentiert Mittelwerte der psychologischen Skalen für Stresserleben (PSQ 30) und Angstsymptome (STAI) bei SLE-Patienten.

**Tabelle 17: Body-Mass-Index bei SLE-Patienten**

SLE-Patienten (N = 99)	N/MW $\pm$ SD	%
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27,17 $\pm$ 7,26	
Normalgewichtig	49	49,5
Präadipositas	23	23,2
Adipositas	27	27,3

Der mittlere Body-Mass-Index lag bei 27,17  $\pm$  7,26 kg/m<sup>2</sup>, was einer Präadipositas entspricht, dabei waren 49,5 % normalgewichtig (BMI  $\leq$  25 kg/m<sup>2</sup>), 23,2 % der Patienten hatten ein Übergewicht (25  $\leq$  BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) und 27,3 % hatten Adipositas (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>).

**Tabelle 18: Rauchverhalten bei SLE-Patienten**

SLE-Patienten (N = 99)	N	%
Raucher	17	17,2
Nichtraucher	63	63,4
Keine Angaben	19	19,2

Einige Teilnehmende haben die Frage über ihr Rauchverhalten unbeantwortet gelassen, sodass man insgesamt nur die Daten von 80 Personen verfügt.

**Tabelle 19: CRP- und IL-6-Werte bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N</b>	<b>MW <math>\pm</math> SD</b>
IL-6 (ng/l)	73	8,55 $\pm$ 16,29
CRP (mmol/l)	99	3,16 $\pm$ 3,55

Die oben stehende Tabelle 19 präsentiert die Mittelwerte für CRP- und IL-6- Konzentrationen in der Patientenkohorte. Man konnte insgesamt 73 Serumproben für die Bestimmung der IL-6-Konzentration während des Zeitraums der Datenerhebung sammeln.

**Tabelle 20: Der ANA-Titer bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
ANA-Titer		
<i>negativ</i>	13	13,1
$\geq 1:80$ bis 1:640	51	51,5
$\geq 1:1280$ bis 1:2560	26	26,3
$\geq 1:5120$	9	9,1

Die oben stehende Tabelle 20 verdeutlicht, dass 13 (13,1 %) Erkrankte ANA-negativ waren, die restlichen Personen (86,9 %) waren ANA-positiv, bei 26 (26,3 %) lag ein hoher ANA-Titer  $> 1:640$  vor.

**Tabelle 21: Anti-ds-DNA-AK bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N/MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>%</b>
anti-ds-DNA-AK positiv	32	32,3
anti-ds-DNA-AK negativ	67	67,7
anti-ds-DNA-AK U/ml	31,25 $\pm$ 43,95	

Die oben stehende Tabelle 21 zeigt die Präsenz und quantitativen Werte von Autoantikörpern gegen ds-DNA an, welche ein Subtyp der ANA-Antikörper sind.

**Tabelle 22: Komplementverbrauch bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N/MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>%</b>
C3 (g/l)	0,97 $\pm$ 0,25	
C4 (g/l)	0,19 $\pm$ 0,11	
Patienten mit Komplementverbrauch	63	63,6
C3-Verbrauch	42	42,4
C4- Verbrauch	54	54,5

In der Tabelle 22 sind die Mittelwerte für C3- und C4-Komponente des Komplementsystems dargestellt. Als C3- und C4-Verbrauch sind verringerte C3- und C-4-Konzentrationen bezeichnet.

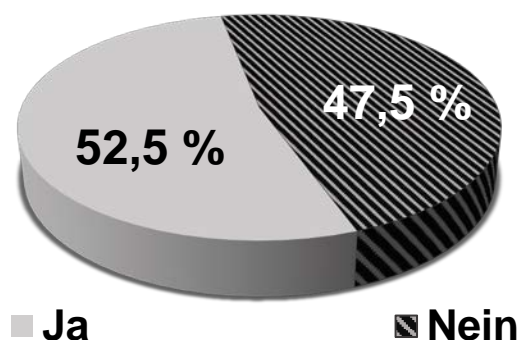
**Tabelle 23: Medikamentöse Therapie bei SLE-Patienten**

<b>SLE-Patienten (N = 99)</b>	<b>N/MW <math>\pm</math> SD</b>	<b>%</b>
DMARD-Monotherapie	59	59,6
DMARD-Kombinationstherapie	35	35,4
Hydroxichloroquin	56	56,6
Mycophenolat-Mofetil	24	24,2
Azathioprin	26	26,3
Methotrexat	14	14,1
Cyclophosphamid	1	1
Prednisolon-Therapie	86	86,9
• davon low dose Prednisolon (< 7,5 mg)	70	81,4
Prednisolon ohne DMARD	9	9,1
• davon low dose Prednisolon (< 7,5 mg)	8	88,9
Biologika	7	7
keine Therapie	1	1

Wie in Tabelle 23 zu sehen ist, bekamen 59,6 % des Kollektivs eine DMARD-Monotherapie, weitere 35,4 % wurden mit einer Kombination von DMARD therapiert. 9 % der Erkrankten wurden nur mit Prednisolon ohne DMARD behandelt, 7 % wurde ein Biologika verschrieben und nur ein Patient (1 %) bekam keine antirheumatische Therapie. Insgesamt 70,7 % der Gruppe erhielten eine Prednisolon-Therapie; von allen Patienten, die Prednisolon einnahmen, nahmen 81,4 % das Medikament in niedriger Dosierung (< 7,5 mg).

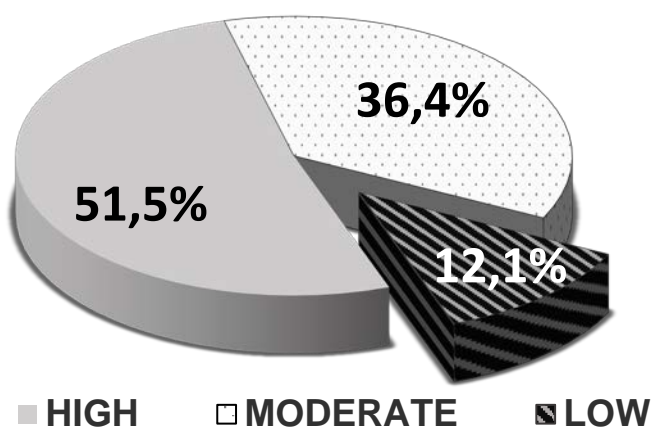
### 3.2 Subjektiv erfasste körperliche Aktivität

Auf die Frage ob man aktiv und regelmäßig Sport treibt, gaben 52 (52,5 %) der Studienteilnehmenden eine positive Antwort, wie auf dem Kreisdiagramm unten abgebildet. Nähere Angaben über die Dauer und Häufigkeit wurden von der absoluten Mehrheit unausgefüllt gelassen, daher gibt es dazu keine statistische Auswertung. Dabei konnten 97 Erkrankte (98,0 % der Gesamtkohorte) eine bevorzugte Lieblingssportart nennen.



**Abbildung 4: Treiben Sie aktiv und regelmäßig Sport?**

Zu der standardisierten Erfassung der alltäglichen KA wurden die Angaben des IPAQ-Fragebogens anhand der offiziellen Richtlinien des Protokolls zur Datenanalyse ausgewertet. Dabei erfolgte die Einteilung der Patienten in die drei folgenden Kategorien: *low* (nicht ausreichend aktiv), *moderate* (ausreichend aktiv) und *high* (hochaktiv). Die Einteilung ist in der Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Anteil der inaktiven Patienten in der Kohorte**

Im Median berichteten die Teilnehmenden eine Gesamtaktivität von 3 020 MET-Minuten/Woche (der Interquartilsabstand: 1596–4992). Nur auf 12,1 % der Patienten trafen



weder Merkmale der moderaten Kategorie noch der Kategorie mit hoher KA zu und wurden als nicht ausreichend aktiv bezeichnet (*low*). 51,5 % der Probanden erfüllten die Kriterien für eine hohe KA (*high*) innerhalb der letzten sieben Tage (anstrengende Tätigkeit an mindestens drei Tagen und eine Gesamtaktivität von mindestens 1500 MET-Minuten ODER eine Kombination aus moderater und anstrengender Aktivität mit insgesamt mindestens 3000 MET-Minuten/Woche). Weitere 36,4 % haben eine von drei Bedingungen für die Gruppe *moderate* (ausreichend aktiv) erfüllt :

- drei oder mehr Tage mit mindestens 20 Minuten anstrengender Aktivität ODER
- fünf oder mehr Tage mit mindestens 30 Minuten moderater Aktivität ODER
- fünf oder mehr Tage eine Kombination aus beidem, wobei die Gesamtaktivität mindestens 600 MET-Minuten/ Woche erreicht.

Der Median für die täglich im Sitzen verbrachte Zeit betrug laut Patientenangaben 300 min/Tag (der Interquartilsabstand: 240–422). Dabei war die Dauer der im Sitzen verbrachten Zeit signifikant höher in der Gruppe der nicht ausreichend aktiven Patienten (*low*), als in der Gruppe mit hoher KA (*high*) ( $493,93 \pm 277,39$  vs.  $285,14 \pm 138,05$ ;  $p = 0,031$ ).

### 3.2.1 Subjektive Bewertung der Hürden für körperliche Aktivität

Die untenstehenden Abbildungen präsentieren eine durch unseren selbst erstellten Fragebogen subjektive Bewertung der generellen und krankheitsspezifischen Vorteile und Hürden für KA. Die aus der Studie von *Mancuso et al.* abgeleiteten Antwortmöglichkeiten waren auf einer Skala von 1 bis 10 Punkten zu bewerten (Mancuso et al., 2011).

Die unten stehende Abbildung 6 zeigt die durchschnittliche Bewertung der generellen Gründe, um nicht Sport zu treiben, bei dem SLE-Patienten an. Die Antwortmöglichkeiten sind anhand der Mittelwerte in absteigender Reihenfolge sortiert.

Die zwei am stärksten bewerteten, allgemeinen Gründe, um keinen Sport zu treiben, waren „Motivationsmangel“ und „Komorbidität“. Die Mittelwerte für die beiden oberen Antwortmöglichkeiten unterschieden sich nicht signifikant von einander, jedoch gab es jeweils statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) bei dem Vergleich mit den drei darunter abgebildeten Antwortmöglichkeiten (der Zeitmangel, unpassendes Wetter und der Mangel an Sportgeräten).

### Gründe um NICHT Sport zu treiben sind ...

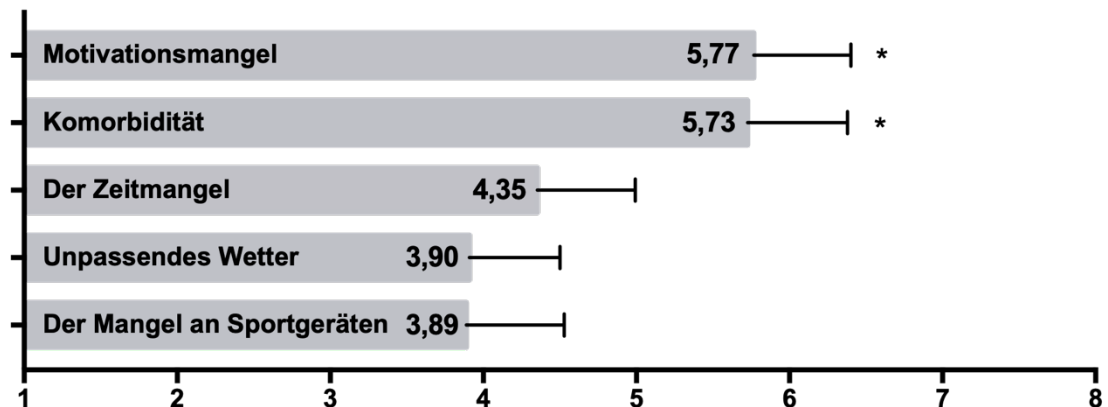


Abbildung 6: Bewertung der allgemeinen Gründe, um keinen Sport zu treiben, auf einer Skala von 0 bis 10, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall an.

### SLE-bezogene Gründe, um NICHT Sport zu treiben sind ...

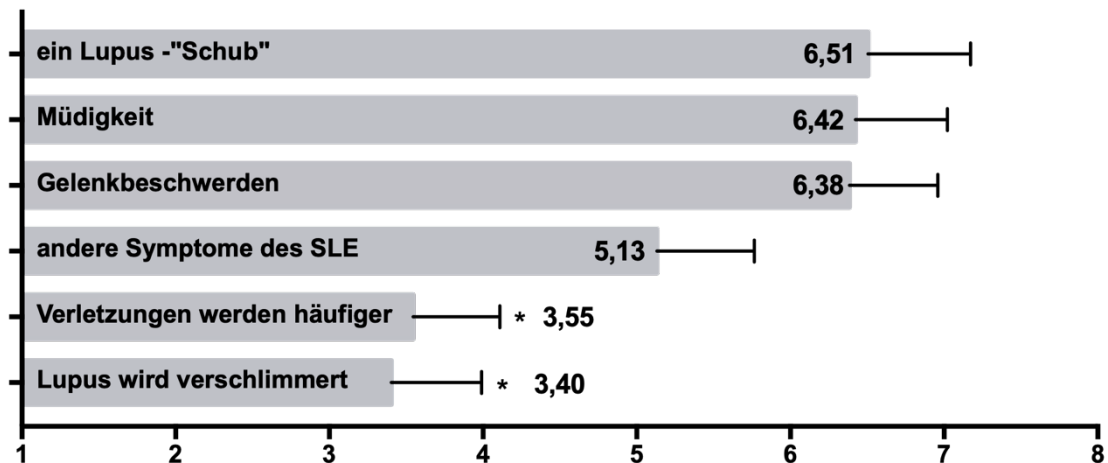


Abbildung 7: Bewertung der allgemeinen Gründe, um keinen Sport zu treiben, auf einer Skala von 0 bis 10, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall an.

Wie die Abbildung 7 verdeutlicht, waren „ein Lupus-Schub“, „Müdigkeit“ und „Gelenkbeschwerden“ gefolgt von „andere Symptome des SLE“ die am stärksten bewerteten Gründe, um nicht Sport zu treiben in Bezug auf Lupus. Dabei wurden die zwei unteren Aussagen („Verletzungen werden häufiger“ und „Lupus wird verschlimmert“) als signifikant ( $p < 0,05$ ) weniger bedeutend als „andere Symptome des SLE“ und alle auf dem Diagramm weiter oben liegenden Antwortmöglichkeiten eingeschätzt.

Eine subjektive Bewertung einiger genereller Hürden für KA ist signifikant unterschiedlich zwischen IPAQ-Gruppen

Dabei sind die Antwortmöglichkeiten in den unten stehenden Tabellen nach dem Mittelwert für das Gesamtkollektiv (N = 99) in absteigender Reihenfolge sortiert.

Wie man anhand der unten stehenden Tabelle 24 sieht, gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Bewertung der Lupus-bezogenen Gründen nicht Sport zu treiben zwischen den IPAQ-Gruppen. Bei den Lupus-unabhängigen Gründen konnte man die stärkste statistische Signifikanz ( $p = 0,0064$ ) für „unpassendes Wetter“ beobachten (s. Tabelle 10). Auch bei Vergleichen zwischen einzelnen Gruppen konnte man einen höheren subjektiven Einfluss dieses Faktors in der Gruppe „low“ gegenüber der Gruppe „moderate“ beobachten ( $p = 0,0085$ ).

**Tabelle 24: Selbst erstellter Fragebogen bezüglich der körperlichen AktivitätKA (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Gründe, um NICHT Sport zu treiben, in Bezug auf Lupus sind ...				
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	p-Wert (df = 2)
1. Ein Lupus-„Schub“	6,33 $\pm$ 3,42	7,00 $\pm$ 3,22	6,20 $\pm$ 3,44	0,6332
2. Müdigkeit	7,83 $\pm$ 1,85	6,69 $\pm$ 2,97	5,90 $\pm$ 3,14	0,1467
3. Gelenkbeschwerden	6,92 $\pm$ 3,12	6,14 $\pm$ 3,06	6,43 $\pm$ 2,74	0,7303
4. Andere Symptome des SLE	5,33 $\pm$ 3,39	5,00 $\pm$ 3,19	5,18 $\pm$ 3,19	0,9868
5. Verletzungen werden häufiger	3,67 $\pm$ 2,96	3,58 $\pm$ 2,89	3,49 $\pm$ 2,81	0,9678
6. Lupus wird verschlimmert	3,67 $\pm$ 2,84	3,28 $\pm$ 2,49	3,43 $\pm$ 3,29	0,8095

Bei dem Faktor „der Mangel an Zugang zu Sportgeräten“ (s. unten stehende Tabelle 25) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,0333$ ) beim globalen Kruskal-Wallis-Test zwischen den Mittelwerten der IPAQ-Gruppen festgestellt werden, jedoch nicht bei Paarvergleichen zwischen einzelnen Gruppen.

**Tabelle 25: Selbsterstellter Fragebogen bezüglich KA (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Gründe, um NICHT Sport zu treiben sind ...				
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	p-Wert (df = 2)
1. Motivationsmangel	6,17 $\pm$ 3,38	5,58 $\pm$ 3,22	5,80 $\pm$ 3,16	0,8412
2. Komorbidität	5,92 $\pm$ 3,48	6,33 $\pm$ 3,10	5,25 $\pm$ 3,33	0,3008
3. Der Zeitmangel	3,83 $\pm$ 3,07	4,03 $\pm$ 3,15	4,71 $\pm$ 3,30	0,5302
4. Unpassendes Wetter	6,58 $\pm$ 3,26	3,17 $\pm$ 2,73	3,80 $\pm$ 2,76	0,0064
5. Der Mangel an Zugang zu Sportgeräten	6,42 $\pm$ 3,65	3,44 $\pm$ 2,99	3,61 $\pm$ 3,04	0,0333

### 3.2.2 Klinische Parameter und subjektiv erfasste, alltägliche körperliche Aktivität

Um Zusammenhänge zwischen dem Niveau der KA und klinischen Parametern aufzudecken, wurden die drei oben dargestellten IPAQ-Kategorien hinsichtlich der diversen klinischen Merkmale untersucht.

Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten demografischen Merkmale.

Es gab keinen statistischen Unterschied innerhalb der IPAQ-Kategorien bezüglich des Alters, Geschlechtes und der Erkrankungsdauer.

**Tabelle 26: Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer in den drei IPAQ-Gruppen**

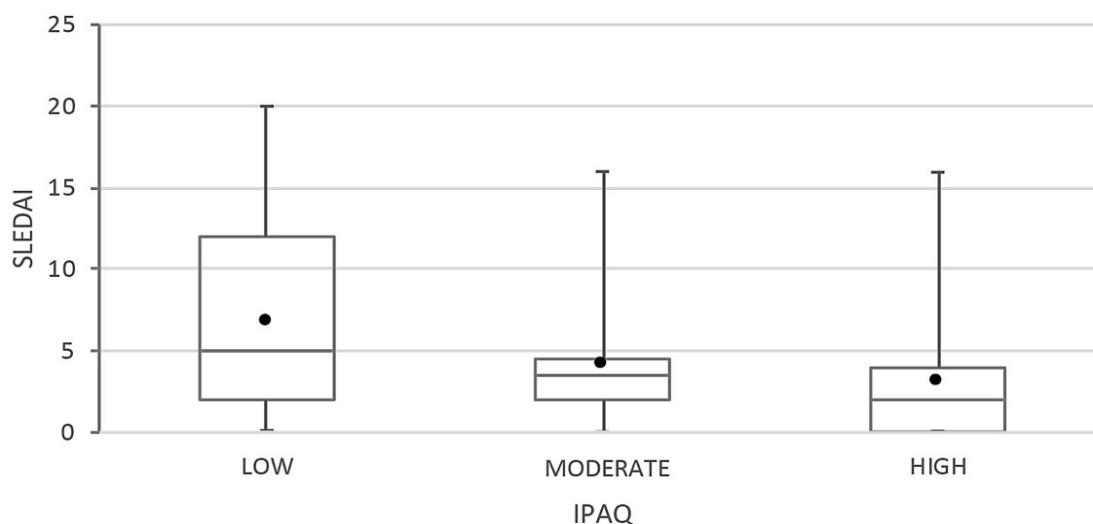
Parameter	IPAQ-Fragebogen			p-Wert, (df = 2)
	LOW, (N = 12)	MODERATE, (N = 36)	HIGH, (N = 51)	
<b>Alter, MW <math>\pm</math> SD</b>	54,25 $\pm$ 18,10	50,17 $\pm$ 15,20	50,65 $\pm$ 15,99	0,7974
<b>Alter <math>\geq</math> 65</b>	3 (25 %)	7 (19,4 %)	12 (23,5 %)	0,8760
<b>Weiblich</b>	11 (91,7%)	36 (100,0%)	46 (90,2%)	0,1583
<b>Erkrankungsdauer, MW <math>\pm</math> SD</b>	18,50 $\pm$ 3,73	19,07 $\pm$ 8,47	16,92 $\pm$ 11,96	0,4439

Patienten mit einer höheren Krankheitsaktivität waren statistisch häufiger in der IPAQ-Gruppe „low“ als in der Gruppe „high“.

**Tabelle 27: SLE-Krankheitsaktivitätsindex (SLEDAI) in den drei IPAQ-Gruppen**

	IPAQ-Gruppe			p-Wert	
	LOW, (N = 12)	MOD, (N = 36)	HIGH, (N = 51)	LOW vs. MOD	LOW vs. HIGH
<b>SLEDAI, MW <math>\pm</math> SD</b>	6,83 $\pm$ 6,06	4,14 $\pm$ 3,93	3,24 $\pm$ 3,63	0,51	0,13
<b>SLEDAI &gt; 4</b>	6 (50 %)	9 (25 %)	10 (19,6 %)	0,11	0,03

Wie in Abbildung 8 dargestellt hatten Patienten mit jeweils niedrigerem Aktivitätsniveau tendenziell auch einen höheren mittleren SLE-Krankheitsaktivitätsindex (SLEDAI), jedoch erreichten die quantitativen SLEDAI-Werte keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 8: SLEDAI-Mittelwerte von der drei Gruppen mit unterschiedlicher der körperlichen AktivitätKA**

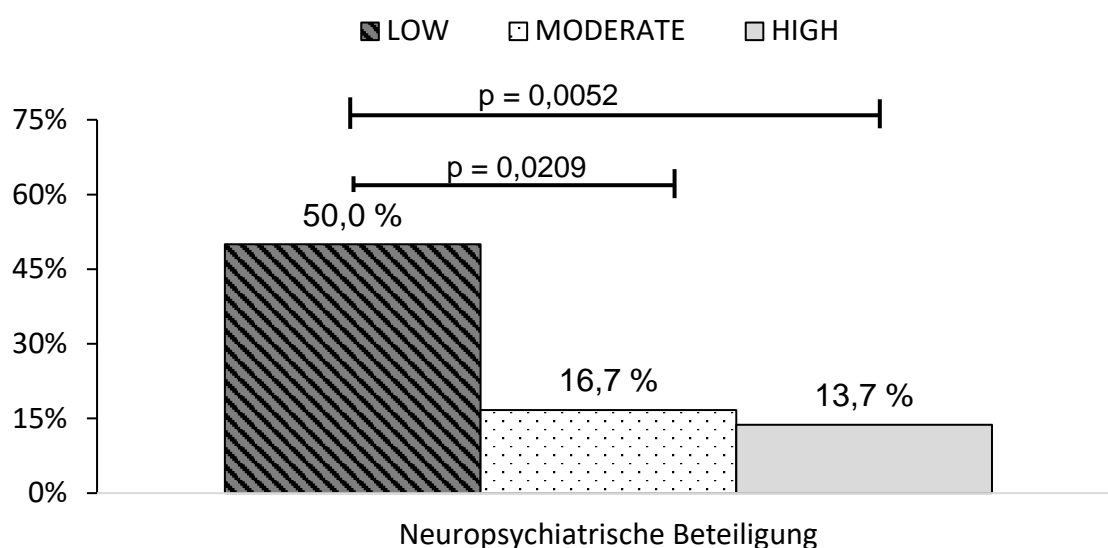
Die neuropsychiatrische Beteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index ist statistisch häufiger bei Patienten mit niedrigerem Niveau der KA.

Und zwar unterschied sich der Gesamtscore des SLICC/ACR Damage Indexes zwischen allen drei IPAQ-Gruppen nicht signifikant (s. unten die Tabelle 28) und es gab auch keinen Unterschied zwischen der IPAQ-Gruppen bezüglich der anderen Organschäden, die durch den SLICC/ACR Damage Index erfasst werden: Augen-, ZNS-, Nieren-, Lungen-, Herz-, Gefäßbeteiligung, Schäden an Gastrointestinaltrakt, Bewegungsapparat, Haut und Malignomen, wie die Tabelle 29 zeigt.

**Tabelle 28: Vergleich der drei IPAQ-Gruppen bezüglich der Organschädigung anhand des SLICC/ACR Damage Indexes**

SLICC/ACR Damage Index	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	N	p-Wert
<b>Gesamtscore</b>	2,92 ± 2,43	1,50 ± 1,40	1,45 ± 1,27	99	0,1144

Jedoch war der Anteil der Probanden mit neuropsychiatrischen Schäden laut dem SLICC/ACR Damage Index signifikant größer als bei Patienten mit jeweils niedrigerem Niveau an KA.



**Abbildung 9: Neuropsychiatrische Beteiligung der drei IPAQ-Gruppen laut dem SLICC/ACR Damage Index**

Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen „low“ und „high“ (50 % vs. 13,7 %; p = 0,0052) sowie zwischen Gruppen „low“ und „moderate“ (50 % vs. 16,67 %; p = 0,0209). Dies ist auf der oben stehenden Abbildung 9 verdeutlicht.

**Tabelle 29: Vergleich der drei IPAQ-Gruppen bezüglich der Organschädigung anhand des SLICC/ACR Damage Indexes (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

<b>SLICC/ACR Damage Index</b>	<b>LOW (N = 12)</b>	<b>MODERATE (N = 36)</b>	<b>HIGH (N = 51)</b>	<b>N</b>	<b>p-Wert (df = 2)</b>
<b>Organschäden und Beteiligungen</b>					
Nierenbeteiligung	4 (33,3%)	6 (16,7%)	9 (17,6%)	19	0,4119
Augenbeteiligung	3 (25,0%)	3 (8,3%)	4 (7,8%)	10	0,1879
Neuropsychiatrische Beteiligung	6 (50,0%)	6 (16,7%)	7 (13,7%)	19	0,0144
Pulmonale Beteiligung	3 (25,0%)	2 (5,6%)	5 (9,8%)	10	0,1528
Herzbeteiligung	1 (8,3%)	2 (5,6%)	4 (7,8%)	7	0,9043
Beteiligung der peripheren Gefäße	2 (16,7%)	9 (25,0%)	10 (19,6%)	21	0,7649
Gastrointestinale Beteiligung	2 (16,7%)	7 (19,4%)	6 (11,8%)	15	0,6088
Muskuloskeletale Beteiligung	5 (41,7%)	6 (16,7%)	9 (17,6%)	20	0,1412
Hautbeteiligung	1 (8,3%)	1 (2,8%)	5 (9,8%)	7	0,4452
Diabetes mellitus*	2 (16,7%)	3 (8,3%)	4 (7,8%)	9	0,6205
Malignomen	1 (8,3%)	4 (11,1%)	5 (9,8%)	10	0,9576

Fußnote\*: Definitionsgemäß handelt es sich um einen von der Behandlung unabhängigen Diabetes, der eine Therapie erfordert (Gladman et al., 1996).

Die Tabelle 29 verschafft einen Überblick über das Gesamtbild der Organschäden und -beteiligungen in den drei IPAQ-Gruppen. Betrachtet man die Gruppe mit neuropsychiatrischen Schäden unter Berücksichtigung der einzelnen Unterkategorien des SLICC/ACR Damage Indexes näher, ergibt sich ein Ergebnis, das in der nächstfolgenden Tabelle 30 präsentiert wird.

**Tabelle 30: Einzelne neuropsychiatrische Schäden in den drei IPAQ-Gruppen der Organschädigung anhand des SLICC/ACR Damage Indexes**

Neuropsychiatrische Schäden	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	N	p-Wert, (df = 2)
<b>Einzelne Punkte des SLICC/ACR Damage Indexes</b>					
Kognitive Beeinträchtigung oder schwere Psychose anamnestisch	1 (8,3 %)	1 (2,8 %)	2 (3,9 %)	4	0,72
Krampfanfälle für $\geq 6$ Monate therapiepflichtig	2 (16,7 %)	1 (2,8 %)	1 (2,0 %)	4	0,06
Zerebrovaskulärer Insult	2 (16,7 %)	4 (11,1 %)	4 (7,8 %)	10	0,64
Neuropathie	2 (16,7 %)	1 (2,8 %)	2 (3,9 %)	5	0,14

Wie man anhand der Tabelle 30 sehen kann, waren die prozentualen Anteile für jede einzelne Unterkategorie des SLICC/ACR Damage Indexes für neuropsychiatrische Schäden in der IPAQ-Gruppe „low“ größer als in den zwei anderen Gruppen, jedoch kann man bei der sehr kleinen Anzahl von Probanden keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen.

Ein höherer Grad an alltäglichen Funktionseinschränkungen (HAQ-DI  $\geq 1,5$ ) war signifikant häufiger in der IPAQ-Gruppe „low“.

Die unten angeführte Tabelle 31 zeigt die quantitativen Werte für den HAQ-DI und die Anzahl der Patienten mit dem Wert von  $\geq 1,5$  Punkte.

**Tabelle 31: HAQ Disability Index bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen**

	IPAQ-Gruppe			p-Wert (df = 2)
HAQ-DI	LOW, (N = 12)	MODERATE, (N = 36)	HIGH, (N = 51)	
HAQ, MW $\pm$ SD	1,08 $\pm$ 1,01	0,40 $\pm$ 0,41	0,46 $\pm$ 0,47	0,0742
HAQ-DI $\geq 1,5$	4 (33,3 %)	1 (2,8%)	1 (2,0%)	0,0001



Es ergaben sich Hinweise auf ein höheres Schmerzempfinden in der Gruppe der körperlich nicht ausreichend aktiven Patienten (*low*).

**Tabelle 32: PainDETECT-Summenwert und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für neuropathische Schmerzkomponenten in den drei IPAQ-Gruppen**

PainDETECT	IPAQ-Gruppe			p-Wert, LOW vs. MOD
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	
Punktzahl, MW $\pm$ SD	14,00 $\pm$ 8,68	9,58 $\pm$ 7,17	11,92 $\pm$ 7,68	0,1995
PainDetect > 19	5 (41,7 %)	4 (11,1 %)	9 (17,6 %)	0,0188

Tabelle 32 zeigt den Vergleich der drei IPAQ-Gruppen bezüglich des PainDETECT-Summenwertes und der Häufigkeit für das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente. Patienten aus der Gruppe „*low*“ hatten statistisch häufiger einen PainDETECT-Wert von > 19 Punkte gegenüber Patienten aus der Gruppe „*moderate*“.

**Tabelle 33: Schmerzempfindung auf numerischen Ratingskalen von 0 bis 10 des PainDETECT-Fragebogens (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

PainDETECT	IPAQ-Gruppe			p-Wert, LOW vs. MOD
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 6)	HIGH (N = 51)	
PainDetect Skalen				
Schmerz aktuell (cm)	4,83 ± 2,21	2,89 ± 2,29	3,04 ± 2,11	0,0302
Stärkster Schmerz der letzten 4 Wochen (cm)	6,83 ± 2,89	4,64 ± 3,05	5,20 ± 2,86	0,0483
Mittlerer Schmerz der 4 letzten Wochen (cm)	5,50 ± 2,32	3,56 ± 2,49	3,71 ± 2,29	0,0422

Wie die Tabelle 33 zeigt, hat sich der signifikanteste Unterschied für die Skala „Schmerz aktuell“ zwischen den Gruppen „*low*“ und „*moderate*“ ergeben (im Durchschnitt um 1,9 cm;  $p = 0,0302$ ); Unterschiede an der Grenze der statistischen Signifikanz haben sich für die Skalen „Stärkster Schmerz der letzten 4 Wochen (cm)“ (im Durchschnitt um 2,2 cm;  $p = 0,0483$ ) und „Schmerzdurchschnitt der letzten 4 Wochen (cm)“ zwischen den Gruppen „*low*“ und „*moderate*“ ergeben (im Durchschnitt um 1,9 cm;  $p = 0,0422$ ). Dabei gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen „*low*“ und „*high*“ sowie zwischen den Gruppen „*moderate*“ und „*high*“ für alle drei Schmerzska-

Die höhere Fatigue-Symptomatik in der Gruppe der körperlich nicht ausreichend aktiven Patienten („low“)

Wie aus der Tabelle 34 hervorgeht, zeigten beide Messinstrumente für die Fatigue-Symptomatik statistisch signifikante Ergebnisse beim Vergleich von Gruppen mit unterschiedlichem Niveau körperlicher Aktivität an. Dabei entspricht ein niedrigerer Wert der FACIT-Fatigue-Summenskala einer stärkeren Ausprägung der Fatigue-Symptome. Im Gegenteil dazu zeigt ein höherer Wert des MFI-Fragebogens eine stärkere Ausprägung der Symptome. Alle in der Tabelle 6 dargestellten p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der zwei Gruppen: „low“ und „high“. Interessanterweise wurde dabei der statistisch signifikanteste Unterschied ( $p = 0,0136$ ) bei der Subskala „geistige Fatigue“ des MFI-Fragebogens beobachtet. Außerdem war der Parameter „geistige Fatigue“ der einzige, für den ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0488$ ) auch zwischen den Gruppen „low“ und „moderate“ zu beobachten war.

**Tabelle 34: Fatigue-Skalen der drei IPAQ-Gruppen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Fatigue Skalen	IPAQ-Gruppe			p-Wert LOW vs. HIGH
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	
FACIT-Fatigue Fragebogen				
FACIT-Fatigue	27,08 ± 8,36	34,58 ± 11,63	35,75 ± 10,37	0,044
MFI-Fragebogen				
MFI allgemeine Fatigue	14,92 ± 3,06	12,97 ± 4,58	12,98 ± 4,25	0,369
MFI körperliche Fatigue	14,58 ± 2,97	12,50 ± 4,37	11,55 ± 3,87	0,045
MFI reduzierte Aktivität	13,67 ± 2,87	11,64 ± 4,16	10,08 ± 3,99	0,017
MFI reduzierte Motivation	11,42 ± 4,40	8,50 ± 3,74	8,61 ± 3,55	0,090
MFI geistige Fatigue	12,83 ± 2,21	10,11 ± 3,94	9,45 ± 3,60	0,014

Eine häufigere Depressionssymptomatik und höherer subjektiv erlebter Stress und Angst in der Gruppe der körperlich nicht ausreichend aktiven Patienten („low“)

Bei dem Vergleich zwischen den Gruppen mit den drei unterschiedlichen Niveaus körperlicher Aktivität wurde eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen „low“ und „high“ für folgende psychologische Faktoren beobachtet: depressive Verstimmung (BDI-II  $\geq 9$ ), situative Angst (STAI-S), Angst als Persönlichkeitsmerkmal (STAI-T) sowie subjektiv erlebter Stress während der vergangenen 30 Tage (PSQ 30; 30 Tage), nicht aber während der vergangenen 1–2 Jahre. Diese Ergebnisse sind in den Tabellen 35 und 36 dargestellt. Keine statistische Signifikanz hat sich für die quantitativen Werte der BDI-II-Skala ergeben, jedoch hatten Patienten mit jeweils niedrigerem Aktivitätsniveau tendenziell eine höhere Ausprägung der depressiven Symptomatik und der Anteil der Patienten mit depressiven Verstimmung war signifikant größer in der IPAQ-Gruppe „low“ als in der Gruppe „high“.

**Tabelle 35: Ausprägung und Häufigkeit der depressiven Symptome gemessen mit dem BDI-II in den drei IPAQ-Gruppen**

dem BDI-II in den drei IPAQ-Gruppen				
	IPAQ -Gruppe			p-Wert LOW vs. HIGH
Parameter	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	
BDI-II				
BDI-II	15,08 ± 9,26	11,22 ± 8,62	9,47 ± 7,75	0,0994
BDI-II ≥ 9	10 (83,33 %)	22 (61,11 %)	22 (43,14 %)	0,0122

**Tabelle 36: Ausprägung der psychischen Symptome in den drei IPAQ-Gruppen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Mittelwert ± Standardabweichung)				
Parameter	IPAQ -Gruppe			p-Wert LOW vs. HIGH
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	
STAI				
STAI-S	48,42 ± 10,82	42,19 ± 10,94	40,49 ± 10,72	0,0370
STAI-T	49,33 ± 10,19	43,83 ± 11,37	39,98 ± 9,50	0,0458
PSQ 30				
PSQ 30 (30 T)	45,44 ± 18,01	34,11 ± 18,58	30,35 ± 15,22	0,0251
PSQ 30 (1–2 J)	45,06 ± 18,29	34,37 ± 18,40	33,76 ± 18,53	0,1122

Verminderte Lebensqualität in Hinsicht auf Funktionsfähigkeit und Vitalität bei Patienten mit einem nicht ausreichenden Niveau an KA

Die Tabelle 37 verschafft einen Überblick über die Mittelwerte der einzelnen Subskalen des SF-36-Fragebogens für Lebensqualität. Eine statistisch signifikante Differenz hat sich wiederum bei dem Vergleich zwischen Gruppen „low“ und „high“ ergeben, nicht aber bei einem Vergleich der anderen Gruppen untereinander. Wie aus der Tabelle 8 hervorgeht, ist ein statistisch signifikanter Unterschied dabei für die zwei Komponenten der Lebensqualität körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU) und Vitalität (VITA) zu beobachten.

**Tabelle 37: SF-36 bei drei IPAQ-Gruppen der SLE-Patienten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung): KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz**

Soziale Funktionsfähigkeit, SF36 – Schmerz				
SF-36 Komponenten	IPAQ-Gruppe			p-Wert LOW vs. HIGH
	LOW (N = 12)	MODERATE (N = 36)	HIGH (N = 51)	
SF-36				
KÖFU	44,17 ± 28,75	64,44 ± 24,55	71,67 ± 21,30	0,0079
KÖRO	33,33 ± 40,36	45,83 ± 44,92	58,82 ± 39,63	0,1764
EMRO	74,97 ± 40,55	64,34 ± 43,68	71,90 ± 42,88	0,9945
VITA	32,92 ± 11,57	41,22 ± 20,78	49,12 ± 19,33	0,0246
PSYCH	58,67 ± 17,34	66,78 ± 19,12	70,27 ± 17,31	0,1560
SOFU	66,67 ± 33,43	72,92 ± 29,05	79,17 ± 22,87	0,4756
SCHM	40,38 ± 23,35	56,10 ± 24,12	58,52 ± 23,47	0,0691
AGES	37,92 ± 13,56	45,83 ± 21,98	44,88 ± 15,79	0,4255

Außerdem gibt die Tabelle 37 einen Überblick über die weiteren Kategorien des SF-36-Fragebogens für Lebensqualität. Dabei entspricht ein niedrigerer Wert jeder SF-36-Komponente einer geminderten Lebensqualität für die erfasste Komponente.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit von antirheumatischen Medikamenten außer Cyclophosphamid

**Tabelle 38: Häufigkeit der antirheumatischen Medikamente in den drei IPAQ-Gruppen**

Medikament	IPAQ-Fragebogen			p-Wert, (df = 2)
	LOW, (N = 12)	MOD, (N = 36)	HIGH, (N = 51)	
<b>Quensyl</b>	9 (75,0 %)	22 (61,1 %)	26 (51,0 %)	0,2747
<b>Mycophenolat-Mofetil</b>	5 (41,7 %)	7 (19,4 %)	16 (31,4 %)	0,2610
<b>Cyclophosphamid</b>	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0257
<b>Azathioprin</b>	3 (25,0 %)	11 (30,6 %)	12 (23,5 %)	0,7599
<b>Methotrexat</b>	1 (8,3 %)	6 (16,7 %)	7 (13,7 %)	0,7673
<b>Biologika</b>	0 (0,0 %)	3 (8,3 %)	4 (7,8 %)	0,5925
<b>Prednisolon</b>	10 (83,3 %)	27 (75,0 %)	39 (76,5 %)	0,8371
<b>Prednisolon, mg</b>	4,83 ± 5,24	3,92 ± 3,85	4,03 ± 3,06	0,8564
<b>Prednisolon &lt;7,5 mg</b>	9 (75,0 %)	24 (66,6 %)	35 (68,6 %)	0,9922
<b>Prednisolon &gt;7,5 mg</b>	1 (8,33 %)	3 (8,33 %)	4 (7,84 %)	

Einen Überblick über die Verordnung von Medikamenten in den drei IPAQ-Gruppen verschafft die Tabelle 38. Eine statistisch signifikant höhere Häufigkeit ergab sich nur für Cyclophosphamid. Allerdings sollte das statistische Ergebnis bei nur einem einzelnen Patienten in der Gesamtkohorte mit Vorsicht betrachtet werden.

### Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des BMIs und des Rauchverhaltens

Es gab keinen statistischen Unterschied innerhalb der IPAQ-Kategorien bezüglich des Rauchverhaltens und BMIs. Die unten stehende Tabelle 39 präsentiert diese Daten.

**Tabelle 39: Body-Mass-Index bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen**

Parameter	IPAQ-Gruppe			p-Wert
N/MW $\pm$ SD/(%)	LOW, (N = 12)	MODERATE, (N = 36)	HIGH, (N = 51)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,84 $\pm$ 9,35	26,22 $\pm$ 7,40	27,69 $\pm$ 6,70	0,3010
Präadipositas	2 (16,7 %)	7 (19,4 %)	14 (27,5 %)	0,7569
Adipositas	3 (25,0 %)	9 (25,0 %)	15 (29,4 %)	

**Tabelle 40: Rauchverhalten bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen**

Parameter	IPAQ-Gruppe			p-Wert
N (%)	LOW, (N = 7)	MODERATE, (N = 20)	HIGH, (N = 30)	
Raucher	4 (44,4%)	6 (18,8%)	7 (17,9%)	0,1953

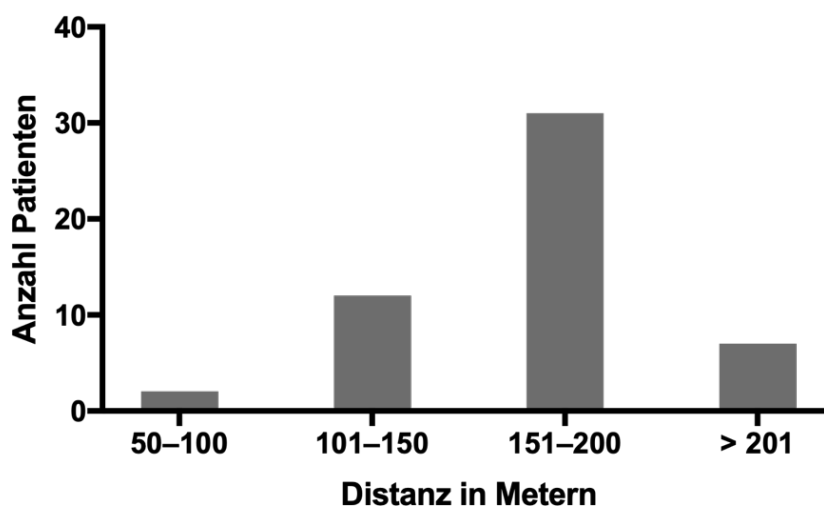
## 3.3 Ergebnisse der Messung körperlicher Leistung

### 3.3.1 Ergebnisse des Zwei-Minuten-Gehtests

Bei nur zwei Patientinnen der Studienteilnehmenden konnte keine Gehstreckenmessung vorgenommen werden, da diese dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen waren. Dadurch konnten keine mit dem Restkollektiv vergleichbare Daten erhoben werden. Zwei weitere Patienten sind zu einem planmäßigen Termin während des Zeitraums der Datenerhebung nicht erschienen. Fünf andere Patienten haben die Teilnahme an dem Gehtest ohne Angabe von Gründen verweigert. Eine Patientin musste wegen inadäquatem Schuhwerk entsprechend der Ausschlusskriterien von dem 2-Minuten-Gehtest ausgeschlossen werden. Man konnte während des Zeitraums der Datenerhebung mit insgesamt 52 Patienten (4 Männer und 48 Frauen, mittleres Alter 50,96  $\pm$  13,64) den zweiminütigen Gehtest durchführen. Dies ging in die Endauswertung ein.

Der Median der Zwei-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte betrug 170,0 m (Interquartilsabstand 149,75–192,25 m). Der mittlere Wert lag bei 166,85  $\pm$  33,29 m. Dabei betrug die minimale zurückgelegte Distanz 60 m und die maximale erreichte Distanz lag bei

238 m. Abbildung 10 stellt die Gehstrecke in der Gesamtkohorte in vier Kategorien dar. Dabei legten zwei Patienten (3,8 %) eine Wegstrecke unter 100 Metern zurück, zwölf Patienten (23,1 %) lagen zwischen 101 und 150 Metern, 31 Patienten (55,6 % zwischen 151 und 200 Metern, sieben Patienten (13,5 %) liefen mehr als 201 Meter.



**Abbildung 10: 2-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte**

### 3.3.1.2 Einfluss allgemeiner Faktoren auf den Zwei-Minuten-Gehtest

Die stärkste Korrelation unter den in der Literatur beschriebenen typischen Faktoren ergab sich für das Alter der Patienten. Dabei korrelierte das Alter mittelstark negativ zur Länge der zurückgelegten Laufstrecke. Eine schwache aber statistisch signifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) ergab sich für die Größe, Bauchumfang und BMI. Hierbei korrelierten die Größe positiv, der Bauchumfang und BMI aber negativ mit der erreichten Distanz. Das Gewicht der Teilnehmer korrelierte nicht statistisch signifikant mit der zurückgelegten Strecke.

**Tabelle 41: Korrelation zwischen zurückgelegter Gehstrecke und anthropometrischen Merkmalen und dem Alter bei SLE-Patienten**

Parameter	Korrelation (R)	p - Wert
Alter	- 0,55	$p < 0,001$
Größe	0,44	$p < 0,001$
Gewicht	- 0,22	$p > 0,05$
BMI	- 0,42	$p < 0,001$
Bauchumfang	- 0,37	$p < 0,001$

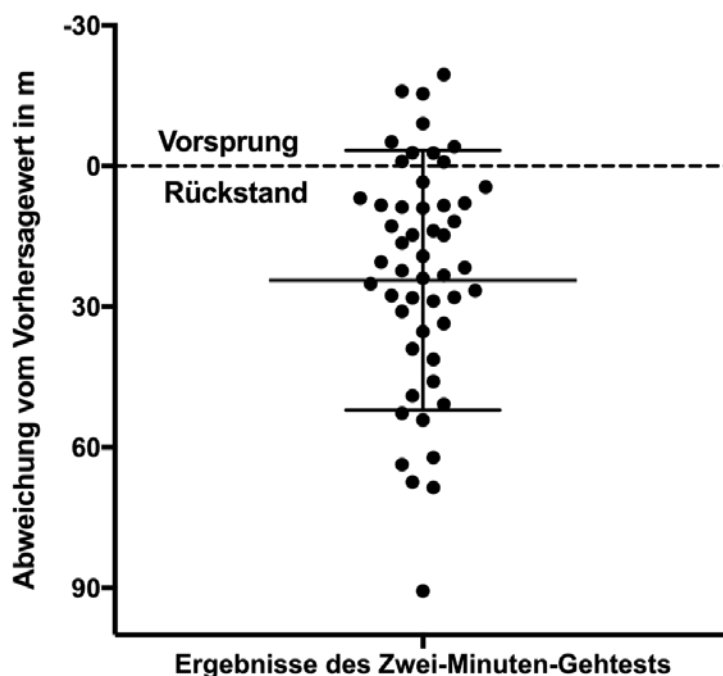
### Körperliche Beeinträchtigung während des 2-Minuten-Gehtestes

Auf die Frage, was die Teilnehmer während des 2-Minuten-Gehtestes am ehesten vom Weiterlaufen abgehalten und am meisten beeinträchtigt hatte, antworteten 45 der Patienten (86,5 %), dass sie keine Beeinträchtigung verspürt hatten, 3 Patienten (5,8 %) gaben an, sich durch Luftnot beeinträchtigt gefühlt zu haben, 2 Patienten (3,8 %) empfanden Beschwerden im Bewegungsapparat (Beinkater, Gelenksschmerzen), 2 Patienten (3,8 %) klagten über allgemeine Müdigkeit.

#### **3.3.1.3 Vergleich mit Referenzgrößen für gesunde Erwachsene**

Unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechtes und der Körpergröße der Probanden wurde für jeden einzelnen Teilnehmer ein Vorhersagewert für seine Laufstrecke errechnet. Dabei fand die Vorhersageformel, die von *Zhang et al.* für gesunde Erwachsene im Alter von 18 bis 85 Jahren publiziert worden ist, Anwendung (Zhang et al., 2018).

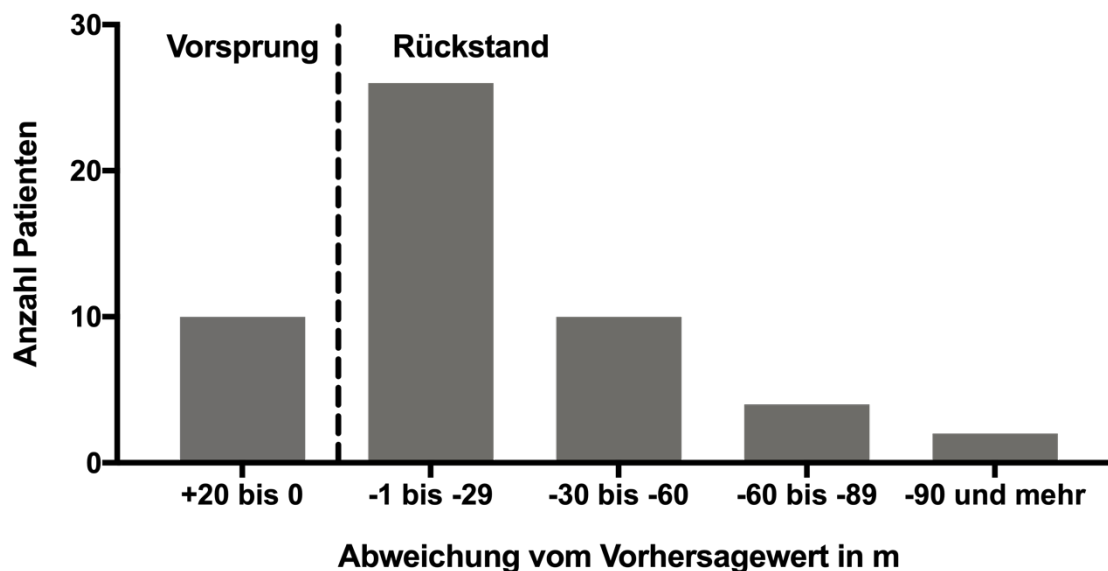
Im Durchschnitt lag die Abweichung von einem Vorhersagewert bei  $\text{minus } 24,38 \pm 27,67 \text{ m}$ , was einem Unterschreiten entspricht. Dabei betrug das maximale Unterschreiten 123,3 m und der maximale Vorsprung 19,51 m. Auf der Abbildung 11 sind die Abweichungen vom Vorhersagewert für jeden einzelnen Teilnehmer dargestellt.



**Abbildung 11: Abweichungen vom Vorhersagewert der einzelnen Teilnehmer mit Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung**



Abbildung 12 stellt noch mal Abweichungen vom Vorhersagewert in der Gesamtkohorte in fünf Kategorien dar.



**Abbildung 12: Abweichungen vom Vorhersagewert in der Gesamtkohorte**

Dabei haben zehn Patienten (19,2 %) einen Vorsprung von 20 bis 0 m gegenüber dem Vorhersagewert erreicht, bei 26 Patienten (50 %) betrug das Unterschreiten des Vorhersagewerts zwischen 1 und 29 m, weitere 10 Patienten (19,2 %) unterschritten den Vorhersagewert um 30 bis 59 m, bei vier Patienten (7,7 %) fehlten 60 bis 89 m, bei zwei Patienten (3,8 %) war das Unterschreiten größer als 90 m.

### 3.3.1.4 Leistungsschwache versus leistungsstärkere Patienten

Um Zusammenhänge mit klinischen Parametern aufzudecken, wurden alle Patienten anhand der Abweichungen vom Vorhersagewert in zwei Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen. Orientiert an das 75%-Quantil wurde das Unterschreiten um weniger bzw. mehr als 30 m als die Grenze für die Aufteilung gewählt. Der Vergleich der beiden Gruppen auf quantitativen Skalen wurde mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Die statistische Signifikanz verschiedener Werte für Binär- und Nominalvariablen wurde anhand des Pearson-Chi-Quadrat-Kriteriums untersucht.

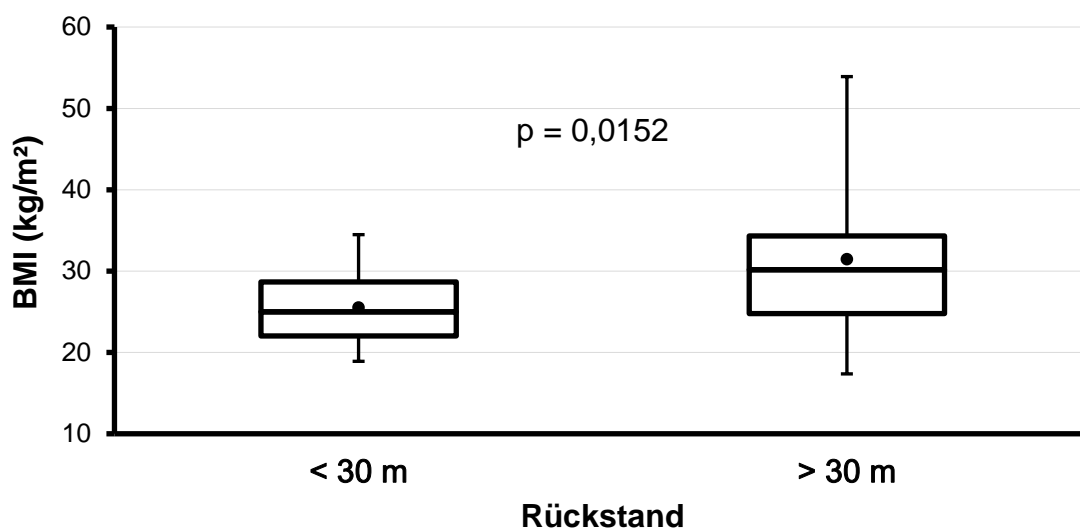
### Der Body-Mass-Index und signifikant höher bei leistungsschwachen Patienten

Wie aus der Tabelle 42 und Abbildung 13 hervorgeht, waren der BMI und das Gewicht der Teilnehmer in der Gruppe der leistungsschwachen Patienten signifikant höher als in der Gruppe der leistungsstärkeren Patienten.

**Tabelle 42: Anthropometrische Merkmale bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Parameter	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	> 30 m (N = 16)	
Alter (Jahre)	49,58 ± 13,54	54,06 ± 12,76	0,2458
Gewicht (kg)	72,04 ± 14,65	86,31 ± 24,28	0,0276
Grösse (m)	1,68 ± 0,08	1,67 ± 0,13	0,4094
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,50 ± 4,36	31,46 ± 10,03	0,0152
Bauchumfang (cm)	92,83 ± 14,47	105,75 ± 23,71	0,0635

Auch der mittlere Bauchumfang war in der Gruppe der leistungsschwachen Patienten am größten, jedoch erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz ( $p = 0,0635$ ). Für durch die Vorhersageformel adjustierten Parameter (Alter, Gewicht und Größe) ergab sich erwartungsgemäß kein statistisch signifikanter Unterschied.



**Abbildung 13: Der Body-Mass-Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Organschädigungen laut dem SLICC/ACR Damage Index sind statistisch häufiger bei Patienten mit größerem Unterschreiten im 2-Minuten-Gehtest, nicht jedoch die erhöhte Krankheitsaktivität gemessen mit SLEDAI.

Wie aus der unten stehenden Tabelle 43 hervorgeht, war der Gesamtscore des SLICC/ACR Damage Indexes in der Gruppe der leistungsschwachen Patienten signifikant höher. Die übernächste Tabelle 44 zeigt auch, welche Organbeteiligungen konkret in der Gruppe der leistungsschwachen Patienten häufiger vorkamen als in der anderen Gruppe.

**Tabelle 43: SLICC/ACR Damage Index und SLEDAI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Parameter	Unterschreiten in 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	>30 m (N = 16)	
SLICC/ACR Damage Index	1,39 ± 1,34	2,50 ± 1,41	0,0066
SLEDAI	4,75 ± 4,33	3,75 ± 3,99	0,3961
SLEDAI > 4	13 (36,1 %)	4 (25,0 %)	0,4305

Diabetes mellitus und pulmonale Beteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index sind statistisch häufiger bei Patienten, die im 2-Minuten-Gehtest weiterzurücklagen.

Tabelle 44 zeigt eine Übersicht der Organschäden und -beteiligungen, wie sie in den unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen präsent waren. Auch die gesamte Anzahl von Patienten, die von einzelnen Organbeteiligungen beeinträchtigt wurde, ist in der Tabelle 44 angezeigt. Für die Häufigkeit des Diabetes mellitus und der pulmonalen Beteiligung ergab sich eine statistisch signifikante Häufung in der Gruppe der leistungsschwachen Patienten. Allerdings müssen die Ergebnisse kritisch betrachtet werden, da die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen sehr klein war.

**Tabelle 44: Organbeteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

SLICC/ACR Organbeteiligung	Unterschreiten in 2-MGT (m)		Anzahl Patienten insgesamt	p-Wert
	< 30 m (N = 36)	> 30 m (N = 16)		
Muskuloskeletale Beteiligung	9 (25,0 %)	4 (25,0 %)	13	1,0000
Malignomen	4 (11,1 %)	2 (12,5 %)	6	0,8850
Neuropsychiatrische Beteiligung	7 (19,4 %)	5 (31,2 %)	12	0,3510
Nierenbeteiligung	7 (19,4 %)	5 (31,2 %)	12	0,3510
Herzbeteiligung	1 (8,3 %)	2 (5,6 %)	7	0,9043
Gastrointestinale Beteiligung	6 (16,7 %)	4 (25,0 %)	10	0,4816
Beteiligung der peripheren Gefäßen	8 (22,2 %)	6 (37,5 %)	14	0,2517
Augenbeteiligung	3 (8,3 %)	0 (0,0 %)	3	0,2342
Hautbeteiligung	3 (8,3 %)	0 (0,0 %)	3	0,2342
Diabetes mellitus*	1 (2,8 %)	4 (25,0 %)	5	0,0121
Pulmonale Beteiligung	0 (0,0 %)	3 (18,8 %)	3	0,0074

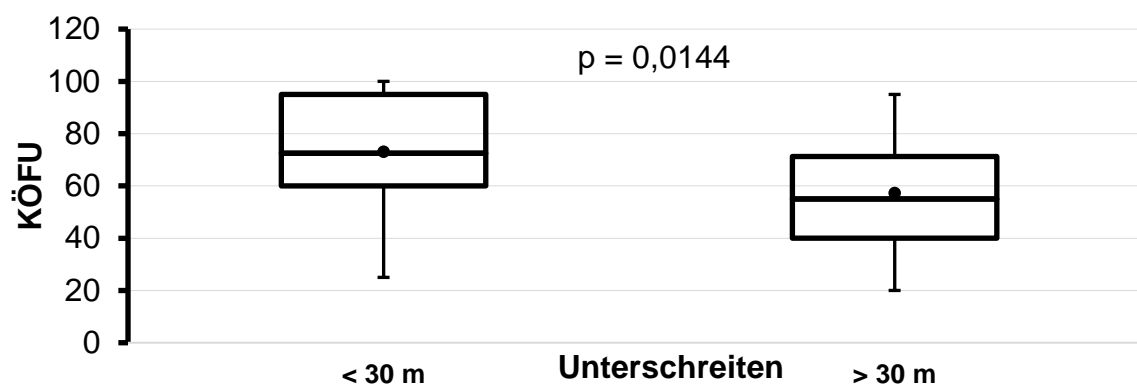
Fußnote\*: Definitionsgemäß handelt es sich um einen von der Behandlung unabhängigen Diabetes, der eine Therapie erfordert (Gladman et al., 1996).

### Verminderte körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU) bei Patienten mit größerem Unterschreiten im 2-Minuten-Gehtest

In der unten aufgeführten Tabelle sind die Skalen des SF-36-Fragebogens für Lebensqualität dargestellt. Die Mittelwerte für alle Skalen, außer „Vitalität“ (VITA) und „psychischer Gesundheitszustand“ (PSYCH), waren in der Gruppe mit geringerem Unterschreiten im 2-Minuten-Gehtest höher. Eine statistisch signifikante Differenz ( $p = 0,0144$ ) hat sich allerdings nur für die Skala „körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU) ergeben.

**Tabelle 45: SF-36 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz**

SF-36 Komponenten	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	>30 m (N = 16)	
KÖFU	73,06 $\pm$ 20,64	57,19 $\pm$ 21,68	0,0144
KÖRO	61,11 $\pm$ 38,93	39,06 $\pm$ 41,80	0,0704
EMRO	76,84 $\pm$ 38,08	75,00 $\pm$ 37,52	0,7566
VITA	44,00 $\pm$ 19,45	45,00 $\pm$ 22,95	0,9127
PSYCH	67,67 $\pm$ 17,95	74,50 $\pm$ 17,15	0,2653
SOFU	76,39 $\pm$ 25,14	70,31 $\pm$ 34,42	0,7530
SCHM	58,29 $\pm$ 24,72	45,78 $\pm$ 24,54	0,0659
AGES	47,83 $\pm$ 16,46	42,66 $\pm$ 18,92	0,2858



**Abbildung 14: Körperliche Funktionsfähigkeit im SF-36-Fragebogen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Der Grad an alltäglichen Funktionseinschränkungen gemessen mit dem HAQ-DI unterschied sich nicht signifikant zwischen den zwei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen.

**Tabelle 46: HAQ-DI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Parameter	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	>30 m (N = 16)	
HAQ, MW $\pm$ SD	0,44 $\pm$ 0,43	0,57 $\pm$ 0,46	0,2535
HAQ-DI $\geq$ 0,5	15 (41,67 %)	10 (62,50 %)	0,1652
HAQ-DI $\geq$ 1,0	6 (16,67 %)	4 (25,00 %)	0,4816
HAQ-DI $\geq$ 1,5	0 (0,00 %)	1 (6,25 %)	0,1299

Die oben stehende Tabelle 46 präsentiert HAQ-Mittelwerte und die Anteile der Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung der alltäglichen Funktionseinschränkung.

Höhere Schmerzskalen in der langsameren Gruppe, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Schmerzintensität

**Tabelle 47: PainDETECT-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

PainDetect Skalen MW $\pm$ SD / N (%)	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	>30 m (N = 16)	
Summenwert	10,69 $\pm$ 7,90	11,81 $\pm$ 6,83	0,4043
PainDETECT $\geq$ 19	7 (19,44 %)	2 (12,50 %)	0,5412
Schmerz aktuell (cm)	2,86 $\pm$ 2,47	3,50 $\pm$ 1,71	0,1927
Stärkster Schmerz der letzten 4 Wochen (cm)	4,64 $\pm$ 3,13	6,06 $\pm$ 2,74	0,1128
Mittlerer Schmerz in den letzten 4 Wochen (cm)	3,39 $\pm$ 2,62	4,50 $\pm$ 2,19	0,1243

Auch die Häufigkeit der neuropathischen Schmerzkomponente (PainDETECT > 19) unterschied sich zwischen der Gruppen nicht signifikant, wie die Tabelle 47 es zeigt.

Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Fatigue Symptomen zwischen den unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

**Tabelle 48: Fatigue-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Fatigue Skalen, MW $\pm$ SD	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	>30 m (N = 16)	
<b>FACIT-Fatigue</b>	33,72 $\pm$ 11,40	35,38 $\pm$ 11,70	0,5188
<b>MFI allgemeine Fatigue</b>	13,19 $\pm$ 4,20	12,44 $\pm$ 4,27	0,5907
<b>MFI körperliche Fatigue</b>	12,00 $\pm$ 3,91	13,25 $\pm$ 4,43	0,2483
<b>MFI reduzierte Aktivität</b>	10,56 $\pm$ 3,93	11,12 $\pm$ 4,67	0,6546
<b>MFI reduzierte Motivation</b>	9,14 $\pm$ 3,60	8,50 $\pm$ 4,80	0,3639
<b>MFI geistige Fatigue</b>	10,06 $\pm$ 3,29	9,56 $\pm$ 4,21	0,7125

Wie in der Tabelle 48 zu sehen ist, unterschied sich die Ausprägung der Fatigue-Symptome zwischen den unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen nicht signifikant.

Kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf psychologische Symptomen zwischen den unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

**Tabelle 49: Psychologische Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Psychologische Skalen	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m (N = 36)	> 30 m (N = 16)	
<b>BDI-II</b>	10,17 $\pm$ 8,28	9,94 $\pm$ 6,94	0,9208
<b>BDI-II <math>\geq</math> 9</b>	17 (47,22 %)	8 (50,00 %)	0,8532
<b>STAI-S</b>	42,06 $\pm$ 11,99	40,38 $\pm$ 10,79	0,9842
<b>STAI-T</b>	42,00 $\pm$ 10,28	39,06 $\pm$ 10,55	0,4626
<b>PSQ 30 (30 T)</b>	34,61 $\pm$ 16,21	26,24 $\pm$ 15,66	0,1342
<b>PSQ 30 (1–2 J)</b>	35,11 $\pm$ 16,24	30,33 $\pm$ 17,64	0,2977

Die Tabelle 49 präsentiert Daten der psychologischen Skalen in zwei anhand des Unterschreitens im 2- Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Verordnung antirheumatischer Medikamente

Einen Überblick über die Verordnung von Medikamenten in den zwei anhand der körperlichen Leistungsfähigkeit gebildeten Gruppen verschafft die Tabelle 50.

**Tabelle 50: Häufigkeit der verschiedenen Medikamente in zwei anhand des Unterschreitens im 2-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen**

Medikament	Unterschreiten < 30 m (N = 36)	Unterschreiten > 30 m (N = 16)	p-Wert
Hydroxychloroquin	21 (58,3 %)	13 (81,2 %)	0,1089
Mycophenolat-Mofetil	10 (27,8 %)	7 (43,8 %)	0,2571
Cyclophosphamid	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)	0,5008
Azathioprin	10 (27,8 %)	3 (18,8 %)	0,4878
Methotrexat	6 (16,7 %)	3 (18,8 %)	0,8546
Biologika	2 (5,6 %)	3 (18,8 %)	0,1363
Prednisolon	32 (88,2 %)	13 (83,3 %)	0,6417
Prednisolon, mg	4,50 ± 3,63	5,50 ± 5,13	0,6264
Prednisolon < 7,5 mg	33 (91,67 %)	13 (81,25 %)	0,2779
Prednisolon >7,5 mg	3 (8,33 %)	3 (18,75 %)	

Wie die obenstehende Tabelle 50 demonstriert, konnte man keinen signifikanten Unterschied bezüglich der DMARD- und Prednisolontherapie beobachten.

### 3.3.2 Ergebnisse des Sechs-Minuten-Gehtests

Patienten absolvierten auch einen leistungsbezogenen 6-Minuten Gehtest zur Messung der Trainingskapazität. Die Durchführung des 6-Minuten Gehtestes erfolgte getrennt von dem 2-Minuten-Gehtest an einem anderen planmäßigen Termin in der rheumatologischen Ambulanz. Wie bei dem zweiminütigen Gehtest nahm man mit zwei Patientinnen keine Gehstreckenmessung vor, da diese Patientinnen dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen waren und dadurch könnte man keine mit dem Restkollektiv vergleichbaren Daten erheben. Noch ein Patient ist zu einem planmäßigen Termin während des Zeitraums der Datenerhebung nicht erschienen. Neun andere Patienten, die zuvor an dem zweiminütigen Gehtest teilgenommen hatten, wünschten sich diesmal keine Teilnahme an einem körperlichen Leistungstest. Eine Patientin musste wegen einer Schwangerschaft



entsprechend der Ausschlusskriterien von dem Sechs-Minuten-Gehtest ausgeschlossen werden. Noch zwei Patienten konnten wegen gesundheitlicher Beeinträchtigung (Meniskusläsion und Wunde am Zeh) an dem Gehtest nicht teilnehmen. Man konnte während des Zeitraums der Datenerhebung mit insgesamt 41 Patienten (zwei Männer und 39 Frauen) den 6-Minuten-Gehtest durchführen. Diese gingen dann in die Endauswertung ein.

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug  $51 \pm 14$  Jahre. Der Median der Sechs-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte lag bei 480 m (Interquartilsabstand 453–528 m). Der mittlere Wert lag bei  $491,59 \pm 68,08$  m. Dabei betrug die minimale zurückgelegte Distanz 378 m und die maximale erreichte Distanz lag bei 645 m. Abbildung 15 stellt die Gehstrecke in der Gesamtkohorte in vier Kategorien dar. Dabei legten fünf Patienten (12,2 %) eine Wegstrecke unter 400 m zurück, achtzehn Patienten (44,0 %) lagen zwischen 401 und 500 m, fünfzehn Patienten (36,6 %) zwischen 501 und 600 m, drei Patienten (7,3 %) liefen mehr als 601 m.

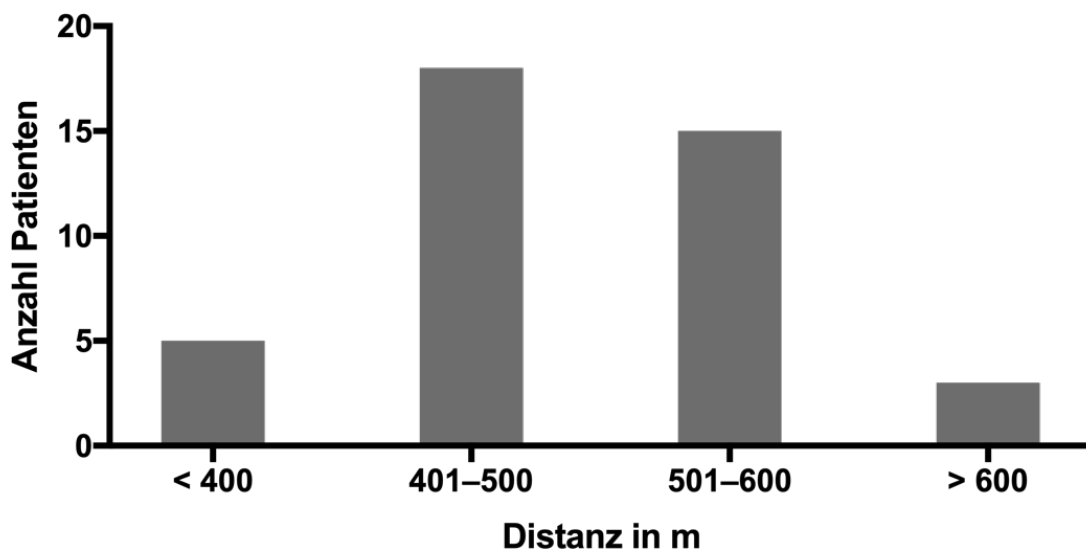


Abbildung 15: 6-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte

### 3.3.2.1 Einfluss der allgemeinen Faktoren auf den Sechs-Minuten-Gehtest

**Tabelle 51: Korrelation zwischen zurückgelegter Gehstrecke und anthropometrischen Merkmalen und Alter bei SLE-Patienten**

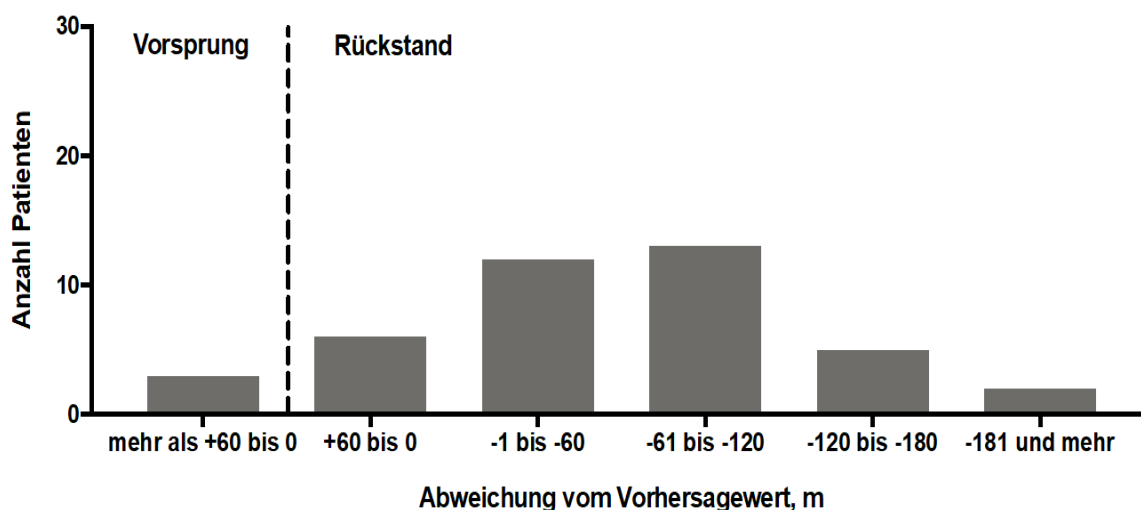
Parameter	Korrelation (R)	p-Wert
Alter	-0,44	p < 0,001
Grösse	0,22	p > 0,05
Gewicht	-0,29	p > 0,05
BMI	-0,42	p < 0,001
Bauchumfang	-0,33	p < 0,05

#### Körperliche Beeinträchtigung während des 6-Minuten-Gehtestes

Auf die Frage, was die Teilnehmer während des 6-Minuten-Gehtestes am ehesten vom Weiterlaufen abgehalten und am meisten beeinträchtigt hatte, antworteten 27 der Patienten (65,9 %), dass sie keine Beeinträchtigung verspürt hatten, zwei Patienten (4,9 %) gaben an, sich durch Luftnot beeinträchtigt gefühlt zu haben, neun Patienten (22 %) empfanden Beschwerden im Bewegungsapparat (Beinkater, Knie- und Sprunggelenksschmerzen, Rückenschmerz) als Beeinträchtigung, ein Patient (2,4 %) klagte über Schwindel und zwei Patienten (4,9 %) über allgemeine Müdigkeit.

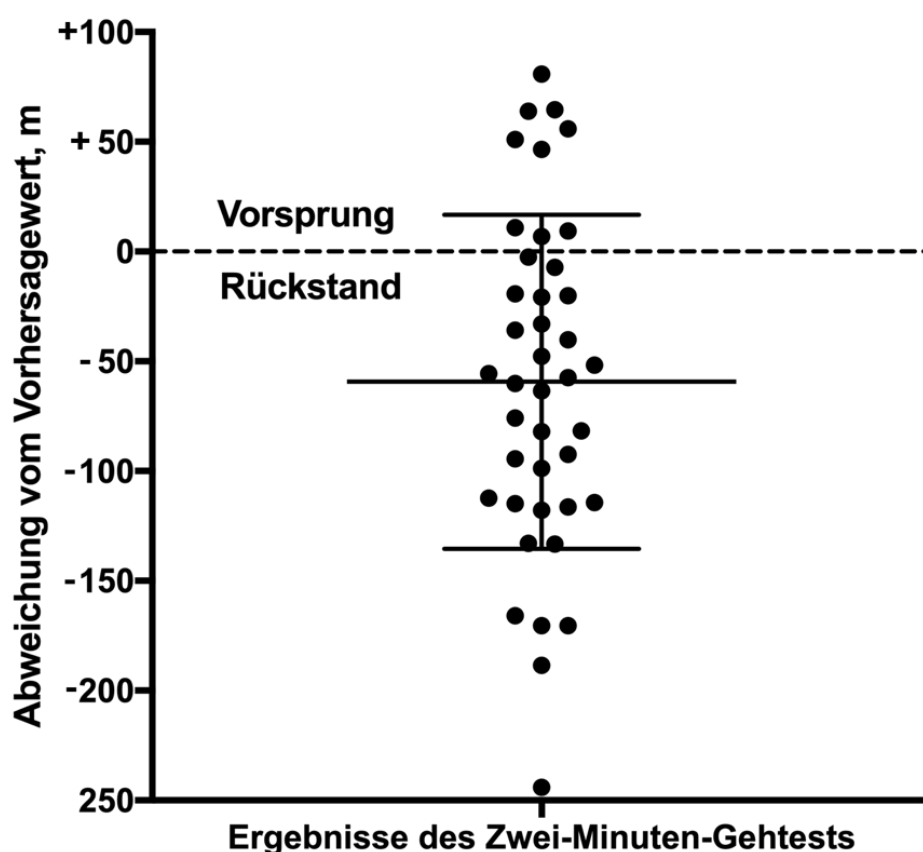
### 3.3.2.2 Vergleich mit Referenzgrößen für gesunde Erwachsene

Unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechtes und der Körpergröße der Probanden wurde für jeden einzelnen Teilnehmer ein Vorhersagewert für dessen Laufstrecke errechnet.



**Abbildung 16: Abweichungen vom Vorhersagewert in der Gesamtkohorte**

Wie in der oben stehenden Abbildung 16 dargestellt, haben drei Patienten (7,3 %) einen Vorsprung von über 60 m erreicht, weitere sechs Patienten (14,6 %) erreichten einen Vorsprung zwischen 0 und 60 m vom Vorhersagewert, 12 Patienten (29,3 %) unterschritten den Wert um 1 und 60 m, weitere 13 Patienten (31,7 %) fehlten 61 bis 120 m zum Vorhersagewert, fünf Patienten (12,2 %) lagen um 121 und 180 m zurück und zwei Patienten (4,9 %) um mehr als 181 m. Abbildungen 16 und 17 zeigen, dass die Mehrheit der Patienten, die am Gehtest teilgenommen haben, hinter dem erwarteten Vorhersagewert zurückblieben, wenn man diese Ergebnisse mit den Referenzwerten von *Ben Saad et al.* vergleicht. In diesem Sinne können 78,1 % aller Patienten als leistungsschwach bezeichnet werden.



**Abbildung 17: Abweichungen vom Vorhersagewert jedes einzelnen Teilnehmers mit Darstellung des Mittelwerts und der Standardabweichung**

In der Abbildung 17 sind die Abweichungen vom Vorhersagewert für jeden einzelnen Teilnehmer dargestellt.

### 3.3.2.4 Leistungsschwache versus leistungsstärkere Patienten

Um Zusammenhänge mit klinischen Parametern aufzudecken, wurden alle Patienten anhand der Abweichungen vom Vorhersagewert in zwei Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen. An die mittlere Abweichung vom Vorhersagewert orientiert wurde das Unterschreiten von weniger bzw. mehr als 58 m als Grenze für die Aufteilung gewählt. Der Vergleich der beiden Gruppen auf quantitativen Skalen war mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Die statistische Signifikanz verschiedener Werte für Binär- und Nominalvariablen wurde anhand des Pearson-Chi-Quadrat-Kriteriums untersucht.

#### Alter und Body-Mass-Index signifikant höher bei Patienten bei einem größerem Unterschreiten im 6-Minuten-Gehtest

Wie aus der Tabelle 52 und Abbildung 18 hervorgeht, ergab sich der signifikanteste Unterschied zwischen den zwei Gruppen ( $p = 0,0025$ ) für das Alter der Teilnehmer. Auch der BMI unterschied sich hochsignifikant ( $p = 0,0249$ ) in den beiden Gruppen. Der Unterschied für das Gewicht und den Bauchumfang lag allerdings nah an der Grenze der statistischen Signifikanz und es ergab sich keinen Unterschied für die Größe der Teilnehmer.

**Tabelle 52: Anthropometrische Merkmale und das Alter bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Parameter	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N=21)	> 58 m (N=20)	
Alter (Jahre)	57,52 ± 12,62	44,15 ± 12,12	0,0025
Gewicht (kg)	67,84 ± 9,55	79,05 ± 19,52	0,0472
Größe (m)	1,68 ± 0,06	1,66 ± 0,09	0,4097
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,05 ± 3,48	28,67 ± 7,42	0,0249
Bauchumfang (cm)	88,05 ± 11,70	100,50 ± 20,37	0,0484

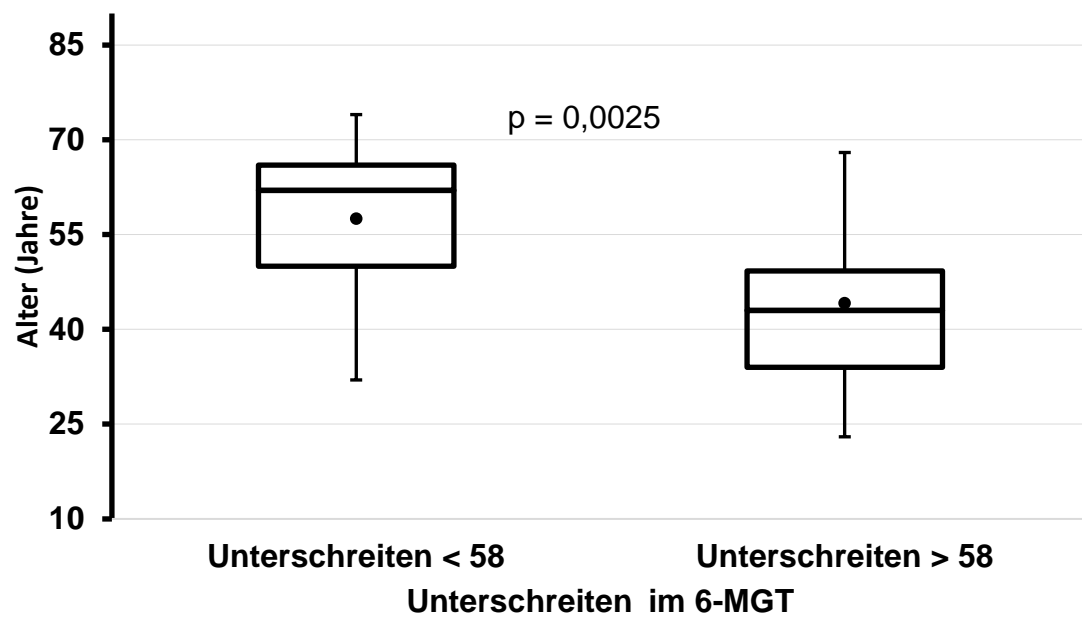


Abbildung 18: Das Alter bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

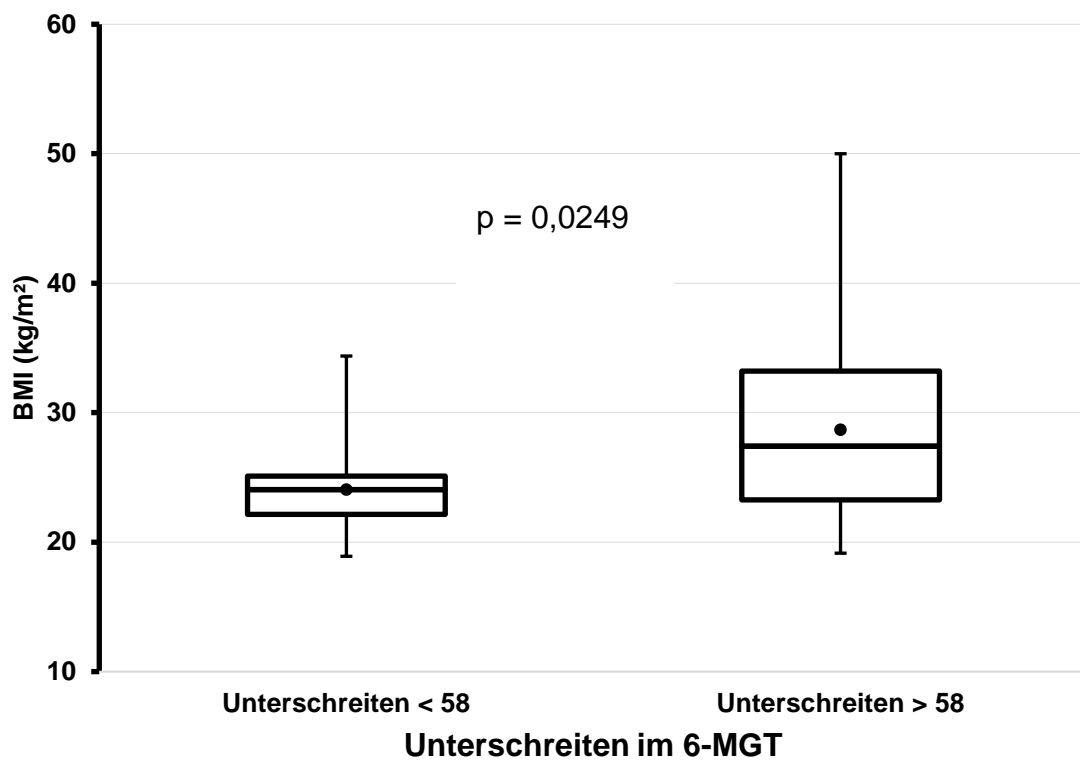


Abbildung 19: Der Body-Mass-Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

Weder Organschädigungen laut dem SLICC/ACR Damage Index noch erhöhte Krankheitsaktivität waren statistisch häufiger bei Patienten mit größerem Unterschreiten im 6-Minuten-Gehtest.

**Tabelle 53: Organbeteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

SLICC/ACR Parameter	Unterschreiten im 6-MGT (m)		Anzahl Patienten insgesamt	p-Wert
	< 58 m	> 58 m		
SLICC/ACR Damage Index				
Damage Index	1,33 ± 1,06	1,55 ± 1,19	41	0,6181
Beteiligungen und Organschäden				
Neuropsychiatrische Beteiligung	2 (9,5 %)	4 (20,0%)	6	0,3428
Augenbeteiligung	2 (9,5 %)	2 (10,0 %)	4	0,9590
Nierenbeteiligung	2 (9,5 %)	6 (30,0 %)	8	0,0982
Pulmonale Beteiligung	2 (9,5 %)	1 (5,0 %)	3	0,5782
Herzbeteiligung	2 (9,5 %)	1 (5,0 %)	3	0,5782
Beteiligung der peripheren Gefäßen	4 (19,0 %)	4 (20,0 %)	8	0,9387
Gastrointestinale Beteiligung	2 (9,5 %)	2 (10,0 %)	4	0,9590
Muskuloskeletale Beteiligung	5 (23,8 %)	2 (10,0 %)	7	0,2401
Hautbeteiligung	1 (4,8 %)	2 (10,0 %)	3	0,5197
Diabetes mellitus*	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	1	0,2995
Malignomen	2 (9,5 %)	4 (20,0 %)	6	0,3428

Fußnote\*: Definitionsgemäß handelt es sich um einen von der Behandlung unabhängigen Diabetes, der eine Therapie erfordert (Gladman et al., 1996).

Die obige Tabelle 53 präsentiert den Gesamtscore des SLICC/ACR Damage Indexes und der einzelnen Organbeteiligungen in den verglichenen Gruppen.

**Tabelle 54: SLEDAI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Parameter	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N = 21)	> 58 m (N = 20)	
<b>SLEDAI, MW ± SD</b>	3,71 ± 3,48	4,45 ± 4,80	0,9363
<b>SLEDAI &gt; 4</b>	6 (28,6 %)	6 (30,0 %)	0,9200

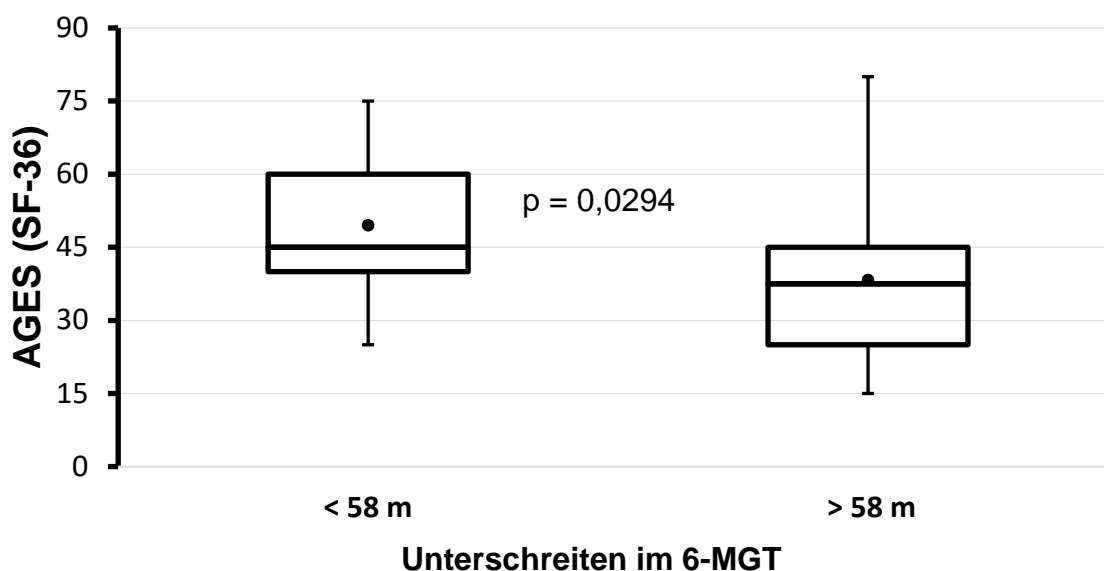
Wie aus der oben stehenden Tabelle 54 hervorgeht, unterschied sich der SLEDAI nicht signifikant zwischen beiden verglichenen Gruppen.

Verminderter allgemeiner Gesundheitszustand (AGES) als Komponente der Lebensqualität bei Patienten mit größerem Unterschreiten im 6-Minuten-Gehtest

In der unten stehenden Tabelle sind die Skalen des SF-36-Fragebogens für Lebensqualität dargestellt.

**Tabelle 55: SF-36 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv (Mittelwert ± Standardabweichung): KÖFU = körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = körperliche Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz**

SF-36-Komponenten	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N = 21)	> 58 m (N = 20)	
KÖFU	72,14 ± 20,10	69,50 ± 21,21	0,6848
KÖRO	69,05 ± 39,45	45,00 ± 44,13	0,0982
EMRO	74,60 ± 39,31	70,83 ± 42,54	0,8282
VITA	46,19 ± 18,84	45,95 ± 25,89	0,8751
PSYCH	67,43 ± 16,84	68,60 ± 18,27	0,7937
SOFU	74,40 ± 25,15	73,12 ± 26,37	0,8316
SCHM	56,81 ± 24,57	54,58 ± 22,46	0,7530
AGES	49,48 ± 15,73	38,25 ± 18,01	0,0294



**Abbildung 20: Körperliche Funktionsfähigkeit laut des SF-36-Fragebogens bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Die Mittelwerte für alle Skalen außer „psychischer Gesundheitszustand“ (PSYCH) waren in der Gruppe, die im 6-Minuten-Gehtest, weniger weit zurücklagen, höher. Allerdings hat sich eine statistisch signifikante Differenz ( $p = 0,0294$ ) nur für die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES) ergeben. Die oben dargestellte Abbildung präsentiert noch mal grafisch das Ergebnis für die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES) des SF-36-Fragebogens.

Der Grad an alltäglichen Funktionseinschränkungen gemessen mit dem HAQ-DI unterschied sich nicht signifikant bei den beiden unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv.

**Tabelle 56: HAQ-DI bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Parameter	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N = 20)	> 58 m (N = 21)	
HAQ, MW $\pm$ SD	0,46 $\pm$ 0,48	0,48 $\pm$ 0,41	0,6255
HAQ-DI $\geq$ 0,5	10 (47,62 %)	8 (40,00 %)	0,6232
HAQ-DI $\geq$ 1,0	4 (19,05 %)	5 (25,00 %)	0,6453
HAQ-DI $\geq$ 1,5	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	–

Die oben stehende Tabelle 56 präsentiert die HAQ-Mittelwerte und die Anteile der Patienten mit unterschiedlichen Ausprägungen der alltäglichen Funktionseinschränkung.



Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Schmerzsymptome bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

**Tabelle 57: PainDETECT-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

PainDetect Skalen	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N = 20)	> 58 m (N = 21)	
<b>Summenwert, MW <math>\pm</math> SD</b>	10,90 $\pm$ 8,23	10,40 $\pm$ 7,36	0,9375
<b>PainDETECT <math>\geq</math> 19</b>	4 (19,05 %)	2 (10,00 %)	0,4126
<b>Schmerz aktuell (cm)</b>	3,48 $\pm$ 2,52	2,85 $\pm$ 2,01	0,5099
<b>Stärkster Schmerz der letzten 4 Wochen (cm), MW <math>\pm</math> SD</b>	4,57 $\pm$ 2,98	5,50 $\pm$ 3,14	0,2567
<b>Mittlerer Schmerz der letzten 4 Wochen (cm), MW <math>\pm</math> SD</b>	3,81 $\pm$ 2,62	3,55 $\pm$ 2,16	0,6544

Auch die Häufigkeit der neuropathischen Schmerzkomponente (PainDETECT > 19) unterschied sich zwischen der Gruppen nicht signifikant, wie die Tabelle 57 zeigt.

Kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Fatigue-Symptome bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

**Tabelle 58: Fatigue-Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Fatigue-Skalen, MW $\pm$ SD	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N = 20)	> 58 m (N = 21)	
<b>FACIT-Fatigue</b>	35,10 $\pm$ 10,92	32,10 $\pm$ 12,54	0,3888
<b>MFI allgemeine Fatigue</b>	13,29 $\pm$ 4,44	12,50 $\pm$ 5,20	0,5916
<b>MFI körperliche Fatigue</b>	12,14 $\pm$ 3,97	12,85 $\pm$ 4,66	0,5909
<b>MFI reduzierte Aktivität</b>	10,76 $\pm$ 4,12	11,30 $\pm$ 4,51	0,6371
<b>MFI reduzierte Motivation</b>	8,81 $\pm$ 3,88	9,60 $\pm$ 3,38	0,3582
<b>MFI geistige Fatigue</b>	9,43 $\pm$ 3,64	10,15 $\pm$ 3,92	0,7530

Wie anhand der Tabelle 58 zu sehen ist, unterschied sich die Ausprägung der Fatigue-Symptome zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf psychologische Symptome zwischen den beiden unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv

**Tabelle 59: Psychologische Skalen bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv**

Psychologische Skalen	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m (N = 20)	> 58 m (N = 21)	
<b>BDI-II</b>	9,86 ± 7,71	12,25 ± 9,40	0,4106
<b>BDI-II ≥ 9</b>	9 (42,86 %)	12 (60,00 %)	0,2723
<b>STAI-S</b>	42,71 ± 11,55	39,50 ± 10,88	0,4807
<b>STAI-T</b>	41,10 ± 10,62	42,80 ± 11,45	0,6106
<b>PSQ 30 (30 T)</b>	31,41 ± 14,15	34,19 ± 19,55	0,6109
<b>PSQ 30 (1–2 J)</b>	32,52 ± 14,73	33,91 ± 16,60	0,7541

Die Tabelle 59 präsentiert die Daten der psychologischen Skalen in den zwei anhand des Unterschreitens im 6-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen.

Die Häufigkeit von Hydroxychloroquin und Azathioprin statistisch ist unterschiedlich bei den beiden unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im 6-Minuten-Gehtest.

**Tabelle 60: Häufigkeit der verschiedenen Medikamente in den zwei anhand des Unterschreitens im 6-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen**

Medikament	Unterschreiten < 58 m (N = 21)	Unterschreiten > 58 m (N = 20)	p-Wert
Hydroxychloroquin	7 (33,3 %)	15 (75,0 %)	0,0075
Mycophenolat-Mofetil	6 (28,6 %)	9 (45,0 %)	0,2750
Cyclophosphamid	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	0,2995
Azathioprin	8 (38,1 %)	2 (10,0 %)	0,0363
Methotrexat	3 (14,3 %)	3 (15,0 %)	0,9484
Biologika	1 (4,8 %)	3 (15,0 %)	0,2694
Prednisolon	16 (57,1 %)	12 (42,9 %)	0,2655
Prednisolon < 7,5 mg	20 (95,2 %)	17 (85,0 %)	0,2694
Prednisolon > 7,5 mg	1 (4,76 %)	3 (15,0 %)	

Wie die Tabelle 60 darstellt, haben 75,0 % aller Teilnehmer aus der Gruppe der leistungsschwächeren Patienten das Medikament Hydroxychloroquin verschrieben bekommen. Somit war die Häufigkeit von Quensyl um 41,7 % signifikant ( $p = 0,0075$ ) höher in der Gruppe mit größerem Unterschreiten im 6-Minuten-Gehtest. Auch die Häufigkeit von Azathioprin war signifikant höher, jedoch in der Gruppe mit kleinerem Unterschreiten im 6-Minuten-Gehtest (38,1 % vs. 10,0 %;  $p = 0,0363$ ). Zu beachten ist, dass die absoluten Zahlen (acht vs. zwei Teilnehmern) in beiden Gruppen relativ klein waren, deswegen sollte die statistische Signifikanz mit Vorsicht interpretiert werden.

### 3.4 Vergleich der Methoden für die Erfassung der körperlichen Aktivität

#### 3.4.1 Vergleich der selbstberichteten körperlichen Aktivität: IPAQ- vs. GPAQ-Fragebogen

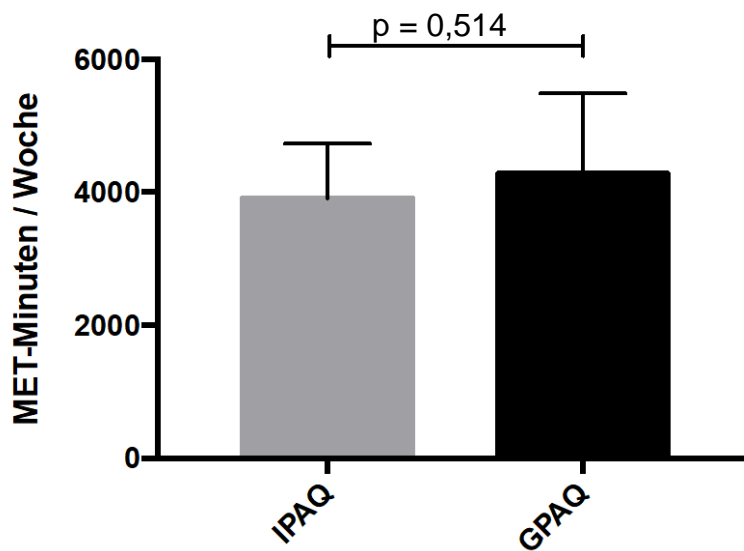
Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die durch subjektive Erhebungsmethoden gewonnen wurden, hat man einen weiteren Fragebogen zur Messung der alltäglichen KA angewendet, den GPAQ. Insgesamt 57 Patienten haben an der zweiten Befragung mit dem GPAQ-Fragebogen teilgenommen. Im Median berichteten die Teilnehmer eine Gesamtaktivität von 2640 MET-Minuten/Woche durch den GPAQ-Fragebogen (der Interquartilsabstand: 1080–6720). In der Tabelle 61 und in Abbildung 21 sind die quantitativen Durchschnittswerte der beiden Fragebögen einander gegenübergestellt.

**Tabelle 61: Körperliche Gesamtaktivität gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Parameter (N = 57)	Fragebogen		p-Wert
	IPAQ	GPAQ	
Total MET-Minuten/Woche, Mittelwert $\pm$ SD	3911 $\pm$ 3099	4281 $\pm$ 4557	0,514
Total MET-Minuten/Woche, Median (IQR)	3110 (1470–6029)	2 640 (1 080–6 720,00)	0,613

Da die Daten der MET-Minuten keiner Normalverteilung entsprachen, verwendeten wir den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, um die Unterschiede zwischen beiden Fragebogen zu

vergleichen. Wie aus der Tabelle 61 und der Abbildung 21 hervorgeht, gab es keinen statistischen Unterschied im Bereich der gesamten gemessenen KA bei beiden Fragebögen.



**Abbildung 21: Körperliche Gesamtaktivität gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall an**

Eine andere Erkenntnismöglichkeit stellen die Fragen nach der im Sitzen verbrachten Zeit dar. Diese Daten werden aber nicht in die zusammenfassende Bewertung der KA einbezogen.

**Tabelle 62: Sitzzeit pro Tag gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

Parameter	Fragebogen		N	p-Wert
	IPAQ	GPAQ		
Sitzzeit pro Tag, min	343,2 $\pm$ 160,2	401,6 $\pm$ 190,6	49	0,0198

Bei den beiden Fragebogen fiel auf, dass in manchen Fällen die Teilnehmer die Fragen über die im Sitzen verbrachte Zeit unbeantwortet ließen, sodass man nur die Daten von 49 Patienten für den Vergleich der zwei Fragebogen nutzen konnte. Da die Daten einer Normalverteilung entsprachen, fand der abhängige t-Test Anwendung.

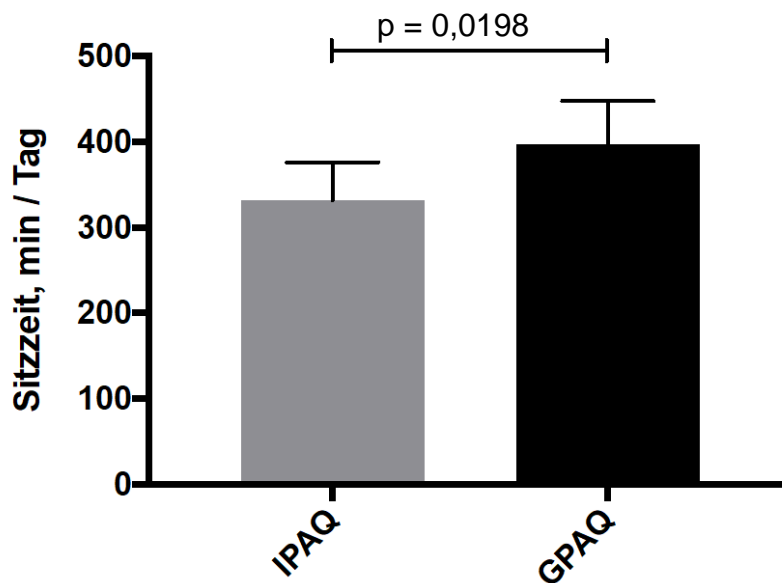


Abbildung 22: Sitzzeit pro Tag gemessen mit IPAQ- und GPAQ-Fragebogen, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall

Wie aus der Tabelle X und der Abbildung X hervorgeht, erbrachte die Befragung mit GPAQ-Fragebogen einen statistisch größeren Umfang der im Sitzen verbrachten Zeit. Die nächste Tabelle präsentiert auch Korrelationsquotienten zwischen quantitativen Summenskalen beider Fragebogen.

**Tabelle 63: Korrelation zwischen quantitativen Variablen von IPAQ- und GPAQ-Fragebogen**

Parameter	Korrelation (R)	p - Wert
Total MET-Minuten/Woche	0,39	p < 0,001
Sitzzeit pro Tag, min	0,55	p < 0,001

Was aber den Umfang der körperlichen Arbeit betrifft, ist für die Einschätzung des körperlichen Aktivitätsniveaus nicht die absolute Gesamtzahl der MET-Minuten pro Woche definierend, sondern das Erfüllen von Kriterien für die Einteilung in eine der Aktivitätskategorien anhand der Auswertungsrichtlinien. Bei dem IPAQ-Fragebogen sind das die drei folgende Kategorien: „nicht ausreichend aktiv (*low*)“, „ausreichend aktiv (*moderate*)“ und „hochaktiv (*high*)“. Bei dem GPAQ-Fragebogen aber sind das gemäß der offiziellen Richtlinie zur Datenanalyse nur die zwei Aktivitätskategorien: „inaktiv“ und „aktiv“. Dabei entspricht die Kategorie „inaktiv“ der Kategorie „nicht ausreichend aktiv (*low*)“ des IPAQ-Fragebogens und die Kategorie „aktiv“ entspricht den anderen beiden Kategorien, „ausreichend aktiv (*moderate*)“ und „hochaktiv (*high*)“, des IPAQ-Fragebogens. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den zwei Fragebogen zu gewährleisten, hat man die Kategorie „aktiv“ des GPAQ-Fragebogens analog der IPAQ-

Auswertungskriterien in zwei kleinere Gruppen aufgeteilt: „ausreichend aktiv (*moderate*)“ und „hochaktiv (*high*)“. Die unten stehende Tabelle 64 präsentiert die Ergebnisse der Einteilung in die drei oben erläuterten Kategorien für beide Fragebogen.

**Tabelle 64: Häufigkeit der Klassifizierung in eine der drei Aktivitätskategorien anhand der Daten des IPAQ- und GPAQ-Fragebogens**

	IPAQ-Fragebogen		
GPAQ-Fragebogen	LOW, (N = 7)	MODERATE, (N = 20)	HIGH, (N = 30)
HIGH, (N = 22)	2 (28,6 %)	5 (25,0 %)	15 (50,0 %)
MODERATE, (N = 25)	2 (28,6 %)	11 (55,0 %)	12 (40,0 %)
LOW, (N = 10)	3 (42,9 %)	4 (20,0 %)	3 (10,0 %)

Um die Stärke und statistische Signifikanz der Korrelation zwischen beiden Fragebögen bezüglich der Einteilung in die Aktivitätskategorien zu untersuchen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt. Das statistische Ergebnis präsentiert die Tabelle 65.

**Tabelle 65: Korrelation zwischen Aktivitätskategorien des IPAQ- und GPAQ-Fragebogens bei SLE-Patienten**

IPAQ- und GPAQ-Kategorien	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (R)	p-Wert
HIGH, MODERATE und LOW	0,28	0,03225

Wie man anhand der oben stehenden Tabelle sieht, ist die Korrelation zwischen beiden Fragebögen bezüglich der Einteilung in die Aktivitätskategorien schwach, aber dennoch statistisch signifikant.

### 3.4.2 Vergleich der Messergebnisse körperlicher Leistung: Zwei-Minuten- vs. Sechs-Minuten-Gehtest

Dieses Kapitel präsentiert noch einmal die Ergebnisse der beiden Instrumente für die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Berücksichtigung der Vergleichbarkeit von Daten, die durch diese zwei Tests gewonnen werden konnten. Außerdem sollen die unten dargestellten Ergebnisse eine Grundlage für die Diskussion bezüglich der möglichen Vor- und Nachteile der beiden Methoden legen.

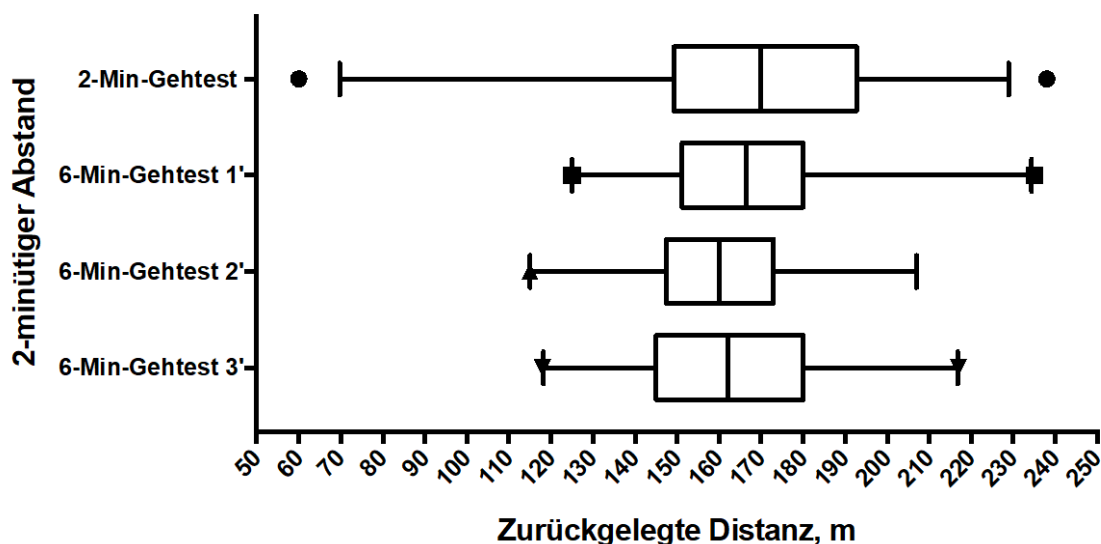
Die Tabelle 66 fasst die mittleren zurückgelegten Strecken des 2-Minuten-Gehtests sowie die innerhalb der zweiminütigen Intervalle zurückgelegten Strecken des 6-Minuten-Gehtests zusammen.

**Tabelle 66: Mittlere zurückgelegte Strecke im 2-Minuten-Gehtest und in 2-minütigen Intervallen des 6-Minuten-Gehtestes**

Mittelwert $\pm$ SD	2-Minuten-Gehtest	6-Minuten-Gehtest		
		1. Intervall	2. Intervall	3. Intervall
	166,8 $\pm$ 33,29	168,0 $\pm$ 23,58	159,2 $\pm$ 23,33	162,2 $\pm$ 24,46

Insgesamt zeigten der 2-Minuten-Gehtest und alle drei zweiminütigen Intervalle des sechsminütigen Gehtestes ein vergleichbares Ergebnis. Keiner der zweiminütigen Abstände unterschied sich signifikant von allen anderen zweiminütigen Abständen.

Die Abbildung 23 präsentiert noch mal grafisch die zurückgelegten Distanzen: 2-Minuten-Gehtest gegenüber den ersten, zweiten und dritten zweiminütigen Intervallen des 6-Minuten-Gehtestes. Auch der 95 %-Konfidenzintervall ist aus der unten dargestellten Abbildung abzulesen.



**Abbildung 23: Zurückgelegte Distanz: 2-Minuten-Gehtest vs. ersten, zweiten und dritten 2-minütigen Intervalle des 6-Minuten-Gehtestes, Whisker zeigen den 95 %-Konfidenzintervall**

Man konnte einen deutlichen bis sehr hohen Zusammenhang zwischen allen gemessenen Zeitintervallen beobachten. Eine detaillierte Übersicht über die Korrelationsstärke der einzelnen Zeitabstände liefert die Tabelle 67.

**Tabelle 67: Korrelation zwischen 2- und 6-Minuten-Gehtest sowie dem ersten, zweiten und dritten 2-minütigen Intervall des 6-Minuten-Gehtestes ( $p < 0,001$ )**

	<b>2-Min-Gehtest</b>	<b>1. Intervall</b>	<b>2. Intervall</b>	<b>3. Intervall</b>	<b>6-Min-Gehtest</b>
<b>2-Min-Gehtest</b>	1	0,75*	0,58*	0,64*	0,69*
<b>1. Intervall</b>	0,75*	1	0,77*	0,83*	0,91*
<b>2. Intervall</b>	0,58*	0,77*	1	0,95*	0,95*
<b>3. Intervall</b>	0,64*	0,83*	0,95*	1	0,98*
<b>6-Min-Gehtest</b>	0,69*	0,91*	0,95*	0,98*	1

Fußnote: \*  $p < 0,001$

Wie in der Tabelle 67 zu sehen ist, war die stärkste Korrelation ( $r = 0,98$ ) zwischen dem dritten zweiminütigen Intervall des 6-Minuten-Gehtestes und der gesamten Strecke, die während des 6-Minuten-Gehtestes zurückgelegt wurde. Am schlechtesten, dennoch aber stark ( $r = 0,69$ ), korrelierte der gesamte 6-Minuten-Gehtest mit dem 2-Minuten-Gehtest. Der 2-Minuten-Gehtest seinerseits korrelierte am stärksten mit den ersten zwei Minuten des 6-Minuten-Gehtestes ( $r = 0,75$ ) und am schwächsten ( $r = 0,58$ ) mit den mittleren zwei Minuten des 6-Minuten-Gehtestes.

#### Die Bereitschaft an beiden Gehtests teilzunehmen und die Absagequote

In der Tabelle 68 und auf der Abbildung 24 sind die Anteile der Patienten, die der Teilnahme an dem 2- bzw. 6-Minuten-Gehtest zugestimmt haben, gegenübergestellt. Daneben ist auch der Anteil der Patienten gezeigt, die sich eine Teilnahme an einem körperlichen Leistungstest nicht gewünscht haben. Nicht dazu zählen Patienten, die aufgrund des damals aktuellen Gesundheitszustandes abgesagt haben oder auf diejenigen, die gemäß der Ausschlusskriterien von der Teilnahme an dem 2-Minuten-Gehtest ausgeschlossen werden mussten.

**Tabelle 68: Die Bereitschaft für die Teilnahme und die Absagequote beim 2- und 6-Minuten-Gehtest**

	<b>2-Minuten-Gehtest</b>	<b>6-Minuten-Gehtest</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zugestimmt</b>	52 (91,23 %)	41 (82,00 %)	0,1579
<b>Nicht gewünscht</b>	5 (8,77 %)	9 (18,00 %)	



Wie man anhand der Abbildung 24 sehen kann, war die Absagequote beim sechsminütigen Gehtest fast doppelt so hoch, wie bei dem zweiminütigen Test. Jedoch war die Anzahl der Probanden nicht groß genug, um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

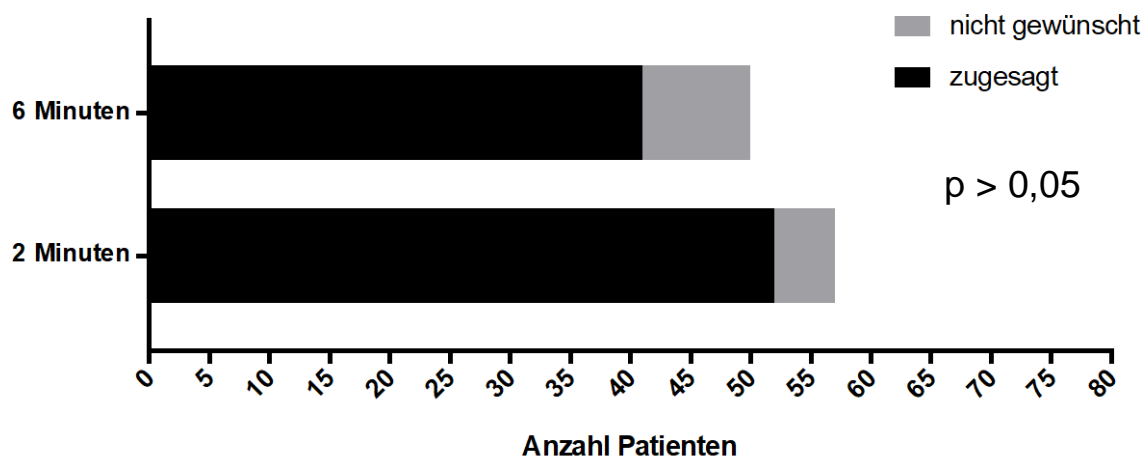


Abbildung 24: Die Bereitschaft für die Teilnahme und die Absagequote beim 2- und 6-Minuten-Gehtest

#### Häufigkeit der körperlichen Beeinträchtigung: 2- vs. 6-Minuten-Gehtest

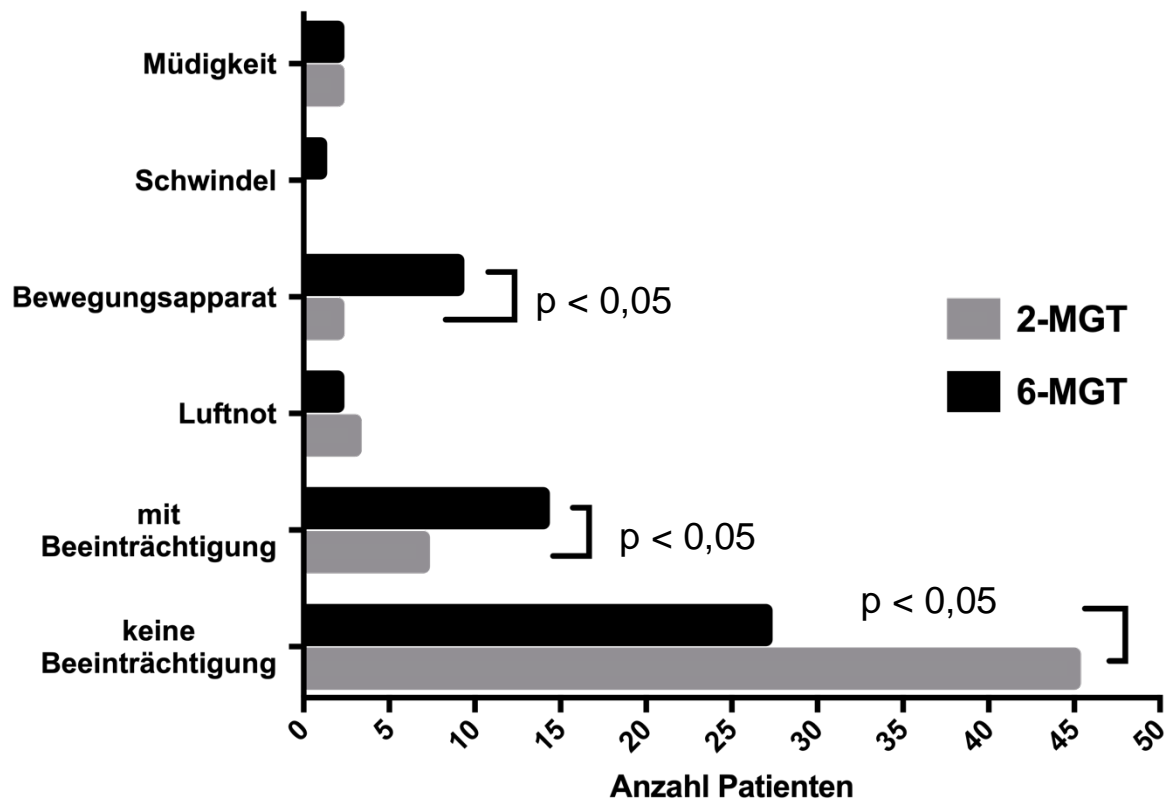


Abbildung 25: Körperliche Beeinträchtigung: 2- vs. 6-Minuten-Gehtest. Signifikante Unterschiede gesondert markiert

Wie man in Abbildung 25 sieht, war die gesamte Häufigkeit einer körperlichen Beeinträchtigung während des 6-Minuten-Gehtestes signifikant höher (13,46 % vs. 34,15 %,  $p < 0,05$ ). Wenn man die einzelnen Beschwerden genauer betrachtet, entdeckt man eine statistische Häufigkeit der Beeinträchtigungen am Bewegungsapparat während des 6-Minuten-Gehtestes (3,92 % vs. 21,95 %,  $p < 0,05$ ).

### 3.4.3 Messung der körperlichen Aktivität: Fragebogen für alltägliche Aktivität vs. körperlichen Leistung

Bevor zur Darstellung der Risikofaktoren für die körperliche Inaktivität übergegangen wird, ist es wichtig zu verstehen, ob ein Zusammenhang zwischen der subjektiv erhobenen Daten zur alltäglichen KA und der objektiv gemessenen körperlichen Leistung bestand. Wie stark korrelierte die subjektiv erfasste alltägliche KA mit der objektiv gemessenen körperlichen Leistung? Die unten stehende Tabelle präsentiert Daten der Korrelationsanalyse.

**Tabelle 69: Korrelation zwischen der zurückgelegten Distanz sowie dem Unterschreiten in den 2- und 6-Minuten-Gehtests und dem Umfang der selbstberichteten körperlichen Arbeit**

Distanz	IPAQ-Fragebogen	p-Wert
	Total MET-Minuten/Woche	
2-Min.-Gehtest	0,09	$p > 0,05$
Unterschreiten im 2-Min.-Gehtest	-0,07	
6-Min.-Gehtest	-0,06	
Unterschreiten im 6-Min.-Gehtest	-0,11	

Wie man in der oben stehenden Tabelle 69 sehen kann, ergab sich weder für die zurückgelegte Distanz während des 2- bzw. 6-minütigen Tests noch für das Unterschreiten der Vorhersagewerte einen statistisch signifikanten, linearen Zusammenhang mit dem Umfang der alltäglichen körperlichen Tätigkeit, die durch IPAQ-Fragebogen gemessen wurde.

Auch beim Vergleich der drei IPAQ-Aktivitätskategorien konnte man keinen Zusammenhang mit der körperlichen Leistung feststellen, wie es die folgende Tabelle 70 verdeutlicht.

**Tabelle 70: Die zurückgelegte Strecke sowie das Unterschreiten im 2- und 6-Minuten-Gehtest in den drei IPAQ-Gruppen**

Gehstrecken-messung	IPAQ-Gruppe			p-Wert, (df = 2)
	LOW	MODERATE	HIGH	
<b>Distanz im 2-Min.-Gehtest</b>	151,67 ± 52,48	168,62 ± 32,33	169,00 ± 29,06	0,84
<b>Unterschreiten im 2-Min.-Gehtest</b>	32,50 ± 50,89	23,42 ± 28,03	23,24 ± 20,35	0,94
<b>6-Min.-Gehtest</b>	548,50 ± 37,48	484,57 ± 73,21	490,96 ± 66,82	0,39
<b>Unterschreiten im 6-Min.-Gehtest</b>	34,67 ± 139,51	79,44 ± 63,31	50,01 ± 79,36	0,55

Auch die Korrelationsanalyse zwischen der im Sitzen verbrachten Zeit und der körperlichen Leistung konnte in fast allen Fällen keinen linearen Zusammenhang entdecken. Nur die Gehstrecke im sechsminütigen Gehtest korrelierte signifikant und schwach positiv mit der im Sitzen verbrachten Zeit des IPAQ-Fragebogens, nicht aber die Abweichung von normativen Referenzwerten im sechsminütigen Gehtest.

**Tabelle 71: Korrelationskoeffizienten zwischen der zurückgelegten Strecke und den angegebenen Sitzzeiten im IPAQ-Fragebogen**

Distanz	IPAQ-Fragebogen
	Sitzzeit, Minuten/Woche
<b>2-Min.-Gehtest</b>	0,08
<b>Unterschreiten im 2-Min.-Gehtest</b>	-0,07
<b>6-Min.-Gehtest</b>	0,37*
<b>Unterschreiten im 6-Min.-Gehtest</b>	-0,15

Fußnote: \* p < 0,05

## 3.5 Risikofaktoren für reduzierte körperliche Aktivität

### 3.5.1 Risikofaktoren für eine niedrige subjektiv erfasste alltägliche körperliche Aktivität

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse einer statistischen Analyse der relativen und absoluten Risiken für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ vorgestellt. Alle in den vorigen Kapiteln behandelten statistischen Assoziationen wurden erneut auf das Vorhandensein eines statistischen Zusammenhanges mit der Kategorie „low“ anhand des Pearson-Chi-Quadrat-Kriteriums geprüft. Dabei wurden alle quantitativen Variablen in die binären so umcodiert, dass das Chi-Quadrat-Kriterium dem höchsten statistischen Signifikanzniveau (p-Wert) entsprach. Alle Variablen, die man als potenzielle Risikofaktoren für die IPAQ-Kategorie „low“ identifiziert hat, wurden in absteigender Reihenfolge ihrer statistischen Signifikanz sortiert (Chi-Quadrat-Statistik). Auf diese Weise hat man nur die wichtigsten Risikofaktoren für die Klassifikation in die Kategorie „low“ ausgewählt. Die nachfolgenden Tabellen präsentieren die 16 ausgewählten Risikofaktoren. Je höher dabei der Faktor in der eingeführten Tabelle steht, desto stärker ist seine statistische Signifikanz.

Thematisch betrachtet kann man alle identifizierten Risikofaktoren in eine der 4 folgenden Gruppen einteilen:

- lebensstilbezogene Faktoren (Sitzzeit  $\geq 540$  min/Tag; Vorhandenseins einer Lieblingssportart)
- psychologische Faktoren (PSQ 30 (30 Tage)  $\geq 41,1$ ; PSQ 30 (1-2 Jahre)  $\geq 41,1$ ; STAI-S  $\geq 41,0$ ; STAI-T  $\geq 44,0$ ; BDI-II  $\geq 8,0$ )
- Fatigue (MFI geistige Fatigue  $\geq 10,0$ ; SF-36, VITA  $< 50,0$ , FACIT-Fatigue  $< 39,0$ )
- gesundheitsbezogene Faktoren (eingeschränkte alltäglichen körperlichen Funktionen bei dem HAQ DI  $\geq 1,5$  und SF-36, KÖFU  $< 65,0$ ; neuropsychiatrische Beteiligung laut dem SLICC / ACR DI; stärkster Schmerz der letzten 4 Wo  $\geq 8,0$  cm; erhöhte Krankheitsaktivität von mehr als 4 SLEDAI-Punkten; neuropathische Schmerzkomponente laut dem PainDETECT Fragebogen)

Das relative Risiko für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ ist das Verhältnis des Risikos für die Gruppe, die einem Risikofaktor ausgesetzt wurde, zu dem Risiko für die Gruppe ohne die Einwirkung des Faktors. Relatives Risiko 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. Relatives Risiko  $< 1$  bedeutet, dass die Einteilung in die IPAQ-Gruppe „low“ in der Gruppe mit der Einwirkung eines Faktors weniger wahrscheinlich ist als in der Gruppe ohne dessen Einwirkung. Mit anderen Worten verringert

dieser Faktor das Risiko in die IPAQ-Kategorie „low“ eingeteilt zu sein. Relatives Risiko > 1 bedeutet demgegenüber, dass ein Faktor das Risiko für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ erhöht.

Der lebensstilbezogene Faktor „Lieblingssportart vorhanden“ sollte separat erwähnt werden. Dieser Faktor hat den stärksten Einfluss auf das Risiko in die Kategorie „low“ zu geraten, dabei ist er der einzige Faktor mit verringernder Wirkung auf das Risiko (Verminderung des absoluten Risikos von 100 % auf 10,3 %).

**Tabelle 72: Psychologische Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos)**

Risikofaktoren	LOW Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoänderung (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %- KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.			
PSQ 30 (30 Tage) ≥ 41,1	3 (4,3 %)	9 (30,0 %)	25,7 (8,6; 42,7) %	6,9 (2,01; 23,71)	0,0003
STAI-S ≥ 41,0	1 (2,1 %)	11 (21,6 %)	19,5 (7,5; 31,5) %	10,35 (1,39; 77,18)	0,0030
PSQ 30 (1–2 Jare) ≥ 41,1	3 (4,8 %)	9 (25,0 %)	20,2 (5,1; 35,3) %	5,25 (1,52; 18,16)	0,0030
STAI-T ≥ 44,0	1 (2,1 %)	11 (21,2 %)	19,0 (7,2; 30,9) %	9,94 (1,33; 74,11)	0,0038
BDI-II ≥ 9	2 (4,4 %)	10 (18,5 %)	14,0 (-0,7; 27,9) %	4,2 (1,1; 16,5)	0,0326

**Tabelle 73: Fatigue-Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos)**

Risikofaktoren	LOW Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoänderung (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %- KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.			
MFI geistige Fatigue ≥ 10,0	0 (0,0 %)	12 (20,3 %)	20,3	-	0,0023
SF-36, VITA < 50,0	1 (2,3 %)	11 (20,0 %)	17,7 (6,3; 29,2) %	8,8 (1,18; 65,57)	0,0072
FACIT-Fatigue < 39,0	1 (2,4 %)	11 (19,3 %)	16,9 (5,7; 28,2) %	8,11 (1,09; 60,37)	0,0108

**Tabelle 74: Gesundheitsbezogene Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos)**

Risikofaktoren	LOW Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoänderung (95 % KI)	Relatives Risiko (95 %- KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.			
HAQ-DI $\geq$ 1,5	8 (8,6 %)	4 (66,7 %)	58,1 (19,9; 96,2) %	7,75 (3,24; 18,52)	< 0,0001
SF-36, KÖFU < 65,0	2 (3,5 %)	10 (23,8 %)	20,3 (6,6; 34,0) %	6,79 (1,57; 29,36)	0,0022
Neuropsychiatrische Beteiligung	6 (7,5 %)	6 (31,6 %)	24,1 (2,4; 45,8) %	4,21 (1,53; 11,62)	0,0038
Stärkster Schmerz der letzten 4 Wo $\geq$ 8,0 (cm)	5 (6,9 %)	7 (25,9 %)	19,0 (1,4; 36,5) %	3,73 (1,29; 10,76)	0,0100
SLEDAI > 4	6 (7,9 %)	6 (24,0 %)	15,9 (-0,8; 37,9) %	2,96 (1,07; 7,91)	0,0353
Neuropathischer Schmerz, PainDETECT > 19	7 (8,6 %)	5 (27,8 %)	19,1 (-2,4; 40,7) %	3,21 (1,15; 8,98)	0,0244

**Tabelle 75: Lebensstilbezogene Risikofaktoren für die Einteilung in die IPAQ-Kategorie „low“ (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos)**

Risikofaktoren	LOW Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoveränderung (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.			
Sitzzeit $\geq$ 540 min/Tag	5 (6,4 %)	7 (50,0 %)	43,6 (16,8; 70,3) %	7,8 (2,88; 21,1)	< 0,0001
Lieblingssportart vorhanden	2 (100,0 %)	10 (10,3 %)	-89,7 (-95,7; -83,6) %	0,1 (0,06; 0,19)	0,0001

Die unten stehenden Abbildungen verdeutlichen auf einem Netzdigramm die Stärke eines Einflusses, welcher jeder einzelne Risikofaktor auf die Wahrscheinlichkeit der Eingruppierung in die IPAQ-Kategorie „low“ hat.

### Gesundheitsbezogene Risikofaktoren

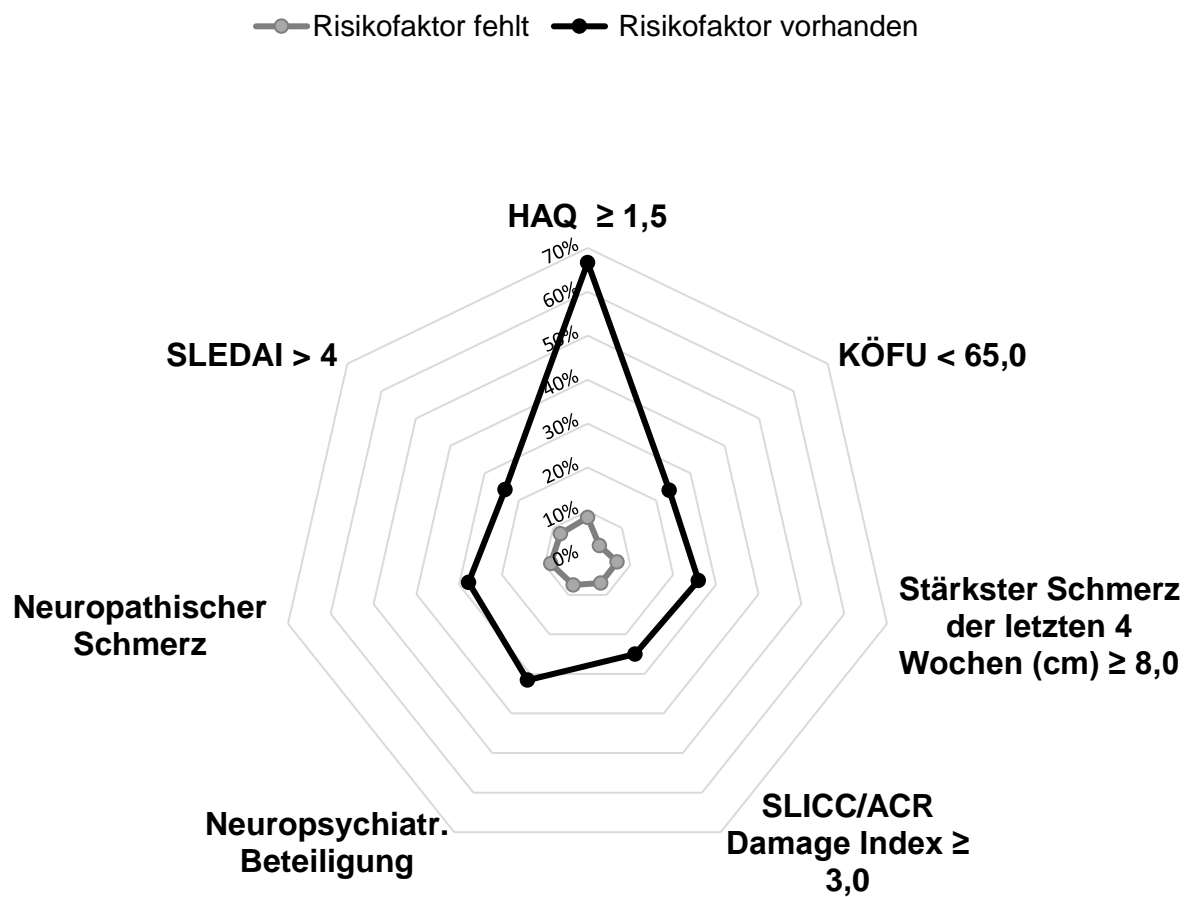


Abbildung 26: Absolute Risiken in die IPAQ-Gruppe „low“ eingruppiert zu werden in Abhängigkeit von den gesundheitsbezogenen Risikofaktoren

Dabei wurden für jede der oben genannten thematischen Gruppen nur die Risikofaktoren mit der besten statistischen Signifikanz in das Netzdiagramm übernommen. Zur besseren Übersicht wurde die grafische Darstellung auf zwei separate Diagramme aufgeteilt. Auf der Abbildung 26 sind nur die gesundheitsbezogenen Faktoren dargestellt, die Abbildung 27 zeigt lebensstilbezogene und psychologische Faktoren sowie Fatigue-Skalen.

### Fatigue, psychologische und lebensstilbezogene Faktoren

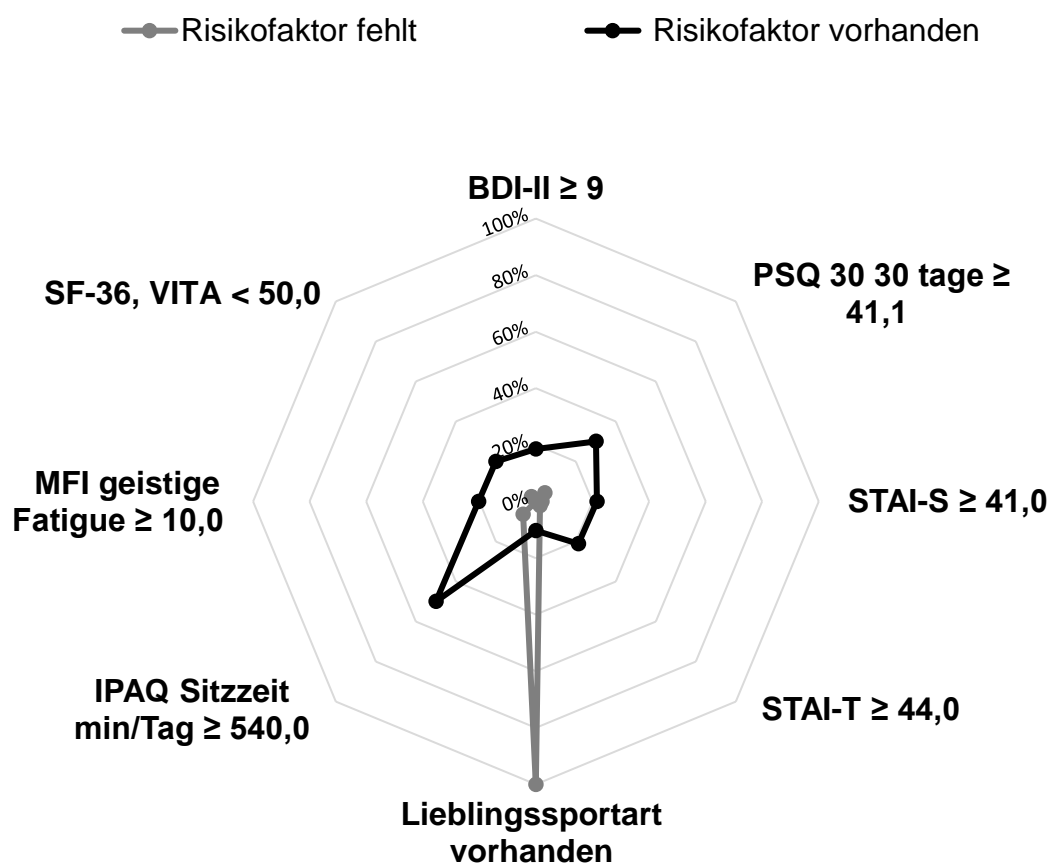


Abbildung 27: Absolute Risiken in die IPAQ-Gruppe „low“ eingruppiert zu werden in Abhängigkeit von den lebensstilbezogenen und psychologischen Risikofaktoren sowie Fatigue



### 3.5.2 Risikofaktoren für eine verminderte körperliche Leistung

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der statistischen Analyse der relativen und absoluten Risiken für eine verminderte körperliche Leistung bei SLE-Patienten im zweiminütigen Gehstest dargestellt. Die Wahl des zweiminütigen gegenüber des sechsminütigen Gehstests ist durch zwei Umstände begründet. Zum einen konnte man beim zweiminütigen Gehstest eine größere Patientenkohorte umfassen (52 vs. 41 Teilnehmer). Zum anderen, wie das vorige Kapitel 3.3.2.4 zeigte, war beim 6-Minuten-Gehtest die Abweichung von Referenzwerten nach *Ben Saad et al.* mit dem Faktor Alter signifikant assoziiert, was eine Schwierigkeit für die Interpretation der Ergebnisse darstellen könnte.

**Tabelle 76: Gesundheitsbezogene Risikofaktoren für schwächere Leistungen im 2-Minuten-Gehtest (Schätzung der absoluten Risiken, der relativen Risikoveränderung und des relativen Risikos)**

Risikofaktoren	Unterschreiten im 2-MGT > 30 m Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoänderung (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.			
Schmerz aktuell ≥ 3,0	2 (9,1 %)	14 (46,7 %)	37,6 (16,1; 59,1) %	5,13 (1,30; 20,32)	0,0037
Pulmonale Beteiligung	13 (26,5 %)	3 (100,0 %)	73,5 (61,1; 85,8) %	3,77 (2,37; 6,01)	0,0074
Diabetes mellitus	12 (25,5 %)	4 (80,0 %)	54,5 (17,3; 91,7) %	3,13 (1,63; 6,04)	0,0121
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	8 (21,1 %)	8 (57,1 %)	36,1 (7,1; 65,1) %	2,71 (1,26; 5,83)	0,0123
SLICC/ACR DI ≥ 2,0	4 (15,4 %)	12 (46,2 %)	30,8 (7,1; 54,4) %	3 (1,11; 8,09)	0,0162
KÖFU < 60,0	8 (21,6%)	8 (53,3%)	31,7 (3,2; 60,2)%	2,47 (1,14; 5,35)	0,0247
Bauchumfang ≥ 104 cm	8 (22,2%)	8 (50,0%)	27,8 (-0,2; 55,8)%	2,25 (1,03; 4,92)	0,0451

Alle in den vorigen Kapiteln mit der schwächeren Leistung im 2-Minuten-Gehtest untersuchten Faktoren wurden erneut auf das Vorhandensein eines statistischen Zusammenhanges anhand des Pearson-Chi-Quadrat-Kriteriums geprüft. Dabei wurden alle

quantitativen Variablen in die binären so umcodiert, dass das Chi-Quadrat-Kriterium dem höchsten statistischen Signifikanzniveau (p-Wert) entsprach. Alle Variablen, die man als potenzielle Risikofaktoren für eine schwächere Gehleistung interpretierte, wurden in absteigender Reihenfolge ihrer statistischen Signifikanz sortiert (Chi-Quadrat-Statistik). Auf diese Weise hat man nur die signifikantesten Risikofaktoren für eine schwächere Gehleistung ausgewählt. Abschließend wurden die absoluten Risiken auf einem Netzdiagramm dargestellt, sodass man die Stärke des Einflusses für den jeweiligen Faktor visuell nachvollziehen kann. Die nachfolgende Tabelle präsentiert die 7 ausgewählten Risikofaktoren. Je höher dabei der Faktor in der eingeführten Tabelle steht, desto stärker ist seine statistische Signifikanz.

### Gesundheitsbezogene Risikofaktoren

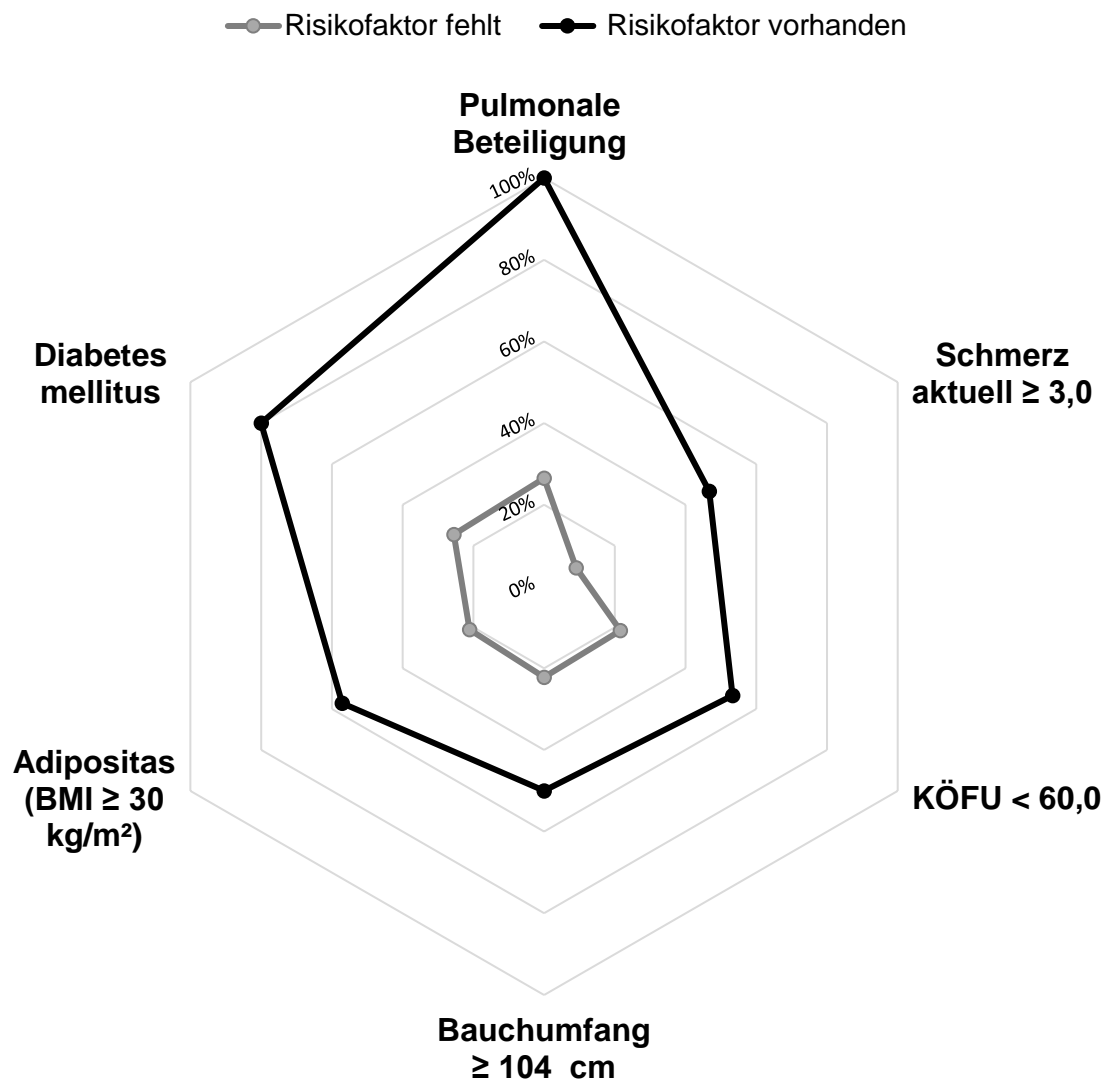


Abbildung 28: Absolute Risiken für eine schwächere Leistung im 2-Minuten-Gehtest

### 3.6 Inflammationsparameter im Zusammenhang mit den in der aktuellen Arbeit erfassten Faktoren

Eine der Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der KA in Bezug auf ihre mögliche Assoziation mit Entzündungsparametern bei SLE-Patienten. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

#### Kein statistisch signifikanter Unterschied für Entzündungs- und Autoinflammationsmarker bei SLE-Patienten in den drei IPAQ-Gruppen

Wie in der unten stehenden Tabelle 77 zu sehen ist, konnte man keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der folgenden erhobenen Entzündungsparameter feststellen: CRP, IL-6, C3- und C4-Komplement, ds-DNA sowie bezüglich des ANA-Titers. Die unten stehende Tabelle 77 präsentiert diese Daten.

**Tabelle 77: Entzündungs- und Autoinflammationsmarker in den drei IPAQ-Gruppen**

Parameter	IPAQ-Fragebogen			p-Wert, (df = 2)
	LOW, (N = 12)	MODERATE, (N = 36)	HIGH, (N = 51)	
CRP (mmol/l)	3,73 ± 2,38	3,36 ± 4,76	2,88 ± 2,72	0,3205
IL-6 (ng/l)	5,43 ± 4,26	9,45 ± 14,77	8,70 ± 18,93	0,6469
C3 (g/l)	0,90 ± 0,30	0,96 ± 0,19	1,00 ± 0,27	0,6352
C4 (g/l)	0,16 ± 0,07	0,16 ± 0,08	0,21 ± 0,13	0,0752
DsDNA-AK (IU/mL)	32,08 ± 35,47	24,74 ± 35,04	35,65 ± 50,99	0,3786
ANA ≥ 1:80	11 (91,7 %)	29 (80,6 %)	46 (90,2 %)	0,3688
ANA ≥ 1:1280	5 (41,7 %)	12 (33,3 %)	18 (36,3 %)	0,3888

Eine tendenziell höhere Konzentration von CRP war bei Patienten mit jeweils niedrigerem Aktivitätsniveau zu beobachten, allerdings erreichte die Tendenz keine statistische Signifikanz.

Höhere Serum-Konzentrationen von IL-6 bei Patienten mit größerem Unterschreiten der normativen Referenzwerte im 2- und 6-Minuten-Gehtest

Eine höhere körperliche Leistung in der kapazitätsbezogenen Tests war statistisch signifikant mit einem niedrigeren Serumspegel von IL-6 assoziiert. Darüber hinaus konnte man keine Assoziation mit CRP, IL-6, C3- und C4-Komplement, ds-DNA und dem ANA-Titer feststellen. Diese Daten sind in den unten stehenden Tabellen 78 und 79 zusammengefasst.

**Tabelle 78: Entzündungs- und Autoinflammationsmarker in zwei anhand der Abweichung von den Referenzwerten für den 2-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen**

Laborparameter	Unterschreiten im 2-MGT (m)		p-Wert
	< 30 m	> 30 m	
IL-6 ( ng/l)	6,08 ± 11,55	12,42 ± 17,69	0,0250
C4 (g/l)	0,19 ± 0,08	0,21 ± 0,13	0,6575
C3 (g/l)	0,91 ± 0,22	0,99 ± 0,34	0,3617
CRP (mmol/l)	2,63 ± 1,99	3,34 ± 2,44	0,3119
DsDNA-AK (IU/mL)	40,78 ± 52,01	23,49 ± 27,08	0,4219
ANA ≥ 1:80	31 (86,1%)	13 (81,2%)	0,6539
ANA ≥ 1:1280	11 (30,7 %)	2 (12,5 %)	0,1652

**Tabelle 79: Entzündungs- und Autoinflammationsmarker in zwei anhand der Abweichung von den Referenzwerten für den 6-Minuten-Gehtest gebildeten Gruppen**

Laborparameter	Unterschreiten im 6-MGT (m)		p-Wert
	< 58 m	> 58 m	
IL-6 ( ng/l)	3,88 ± 5,22	14,04 ± 19,13	0,0196
C3 (g/l)	0,93 ± 0,26	0,93 ± 0,31	0,6575
C4 (g/l)	0,18 ± 0,07	0,20 ± 0,12	0,7640
CRP (mmol/l)	1,74 ± 1,09	3,15 ± 2,76	0,1270
DsDNA-AK (IU/mL)	22,86 ± 25,06	45,20 ± 57,59	0,2058
ANA ≥ 1:80	18 (52,9 %)	16 (47,1 %)	0,6269
ANA ≥ 1:1280	3 (14,3 %)	4 (20,0 %)	0,6269

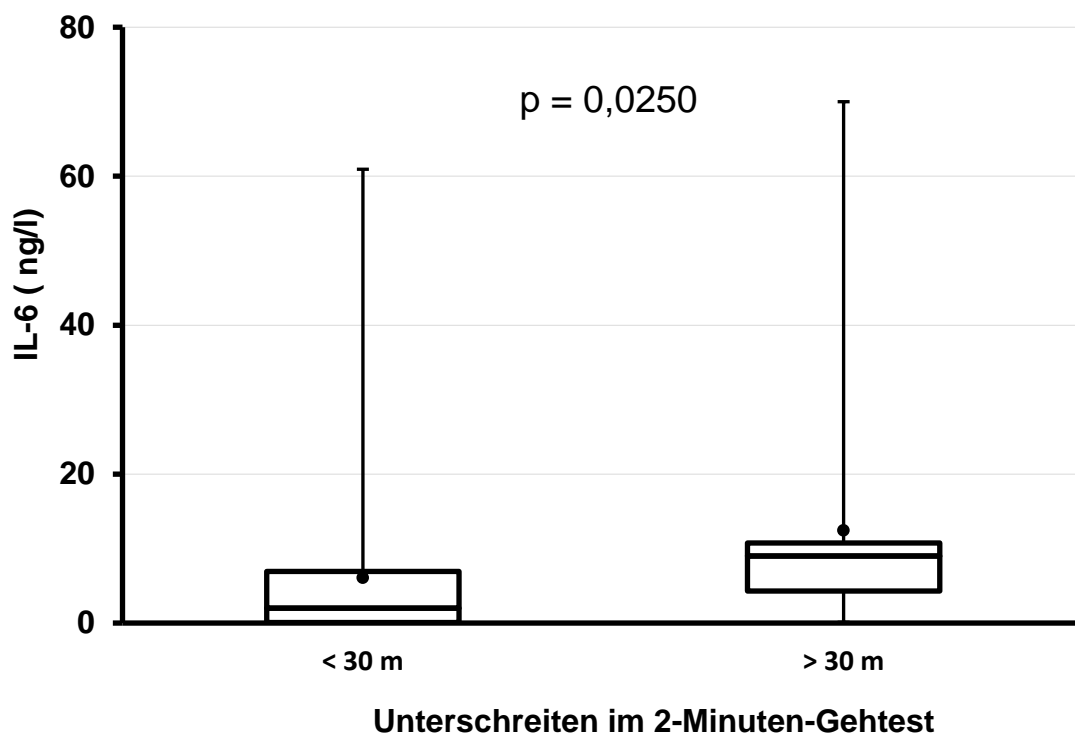


Abbildung 29: Serum-Konzentrationen von IL-6 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv im 2-Minuten-Gehtest

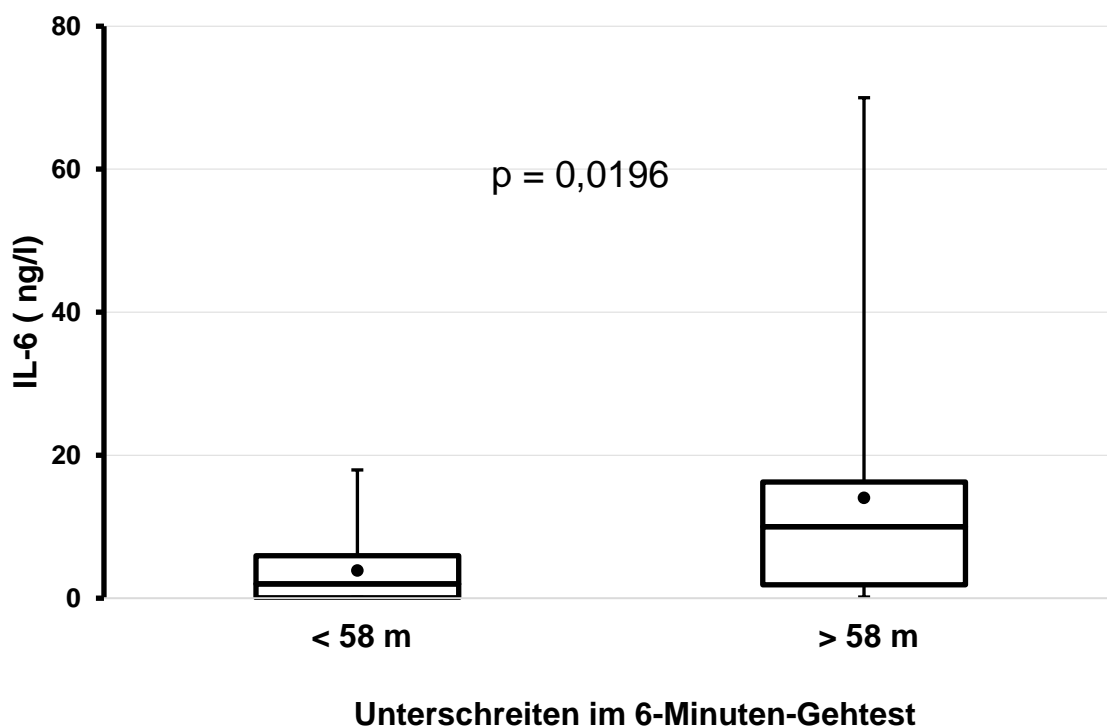


Abbildung 30: Serum-Konzentrationen von IL-6 bei unterschiedlich leistungsfähigen Gruppen im SLE-Patientenkollektiv im 6-Minuten-Gehtest

### 3.6.1 Zusammenhänge zwischen IL-6 und klinischen Variablen

Um auch weitere mögliche Zusammenhänge zwischen dem IL-6-Serumspiegel und anderen untersuchten Faktoren aufzudecken bzw. auszuschließen wurden alle quantitativen Variablen auf eine lineare Korrelation mit der IL-6-Konzentration mithilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten geprüft. Außerdem wurden Patienten anhand des IL-6-Wertes in zwei Gruppen aufgeteilt und miteinander verglichen. Anhand der gängigen Referenzwerte wurde die Konzentration von weniger bzw. mehr als 5,9 ng/l als die Grenze für die Aufteilung gewählt.

#### Zusammenhang des IL-6-Serumspiegels mit anthropometrischen Merkmalen

Wie die Tabelle 80 zeigt, ergab sich für keinen der anthropometrischen Faktoren außer dem Bauchumfang eine statistisch signifikante lineare Korrelation mit dem Serumspiegel von IL-6.

**Tabelle 80: Korrelation zwischen IL-6-Serumspiegel und anthropometrischen Merkmalen und dem Alter bei SLE-Patienten**

Parameter	Korrelation (R)	p-Wert
Alter	0,04	p > 0,05
Grösse	-0,05	p > 0,05
Gewicht	0,22	p > 0,05
BMI	0,21	p > 0,05
Bauchumfang	0,38	p < 0,001

Im Kontrast dazu korrelierte der Bauchumfang schwach linearpositiv mit dem IL-6. Betrachtet man aber die IL-6-Konzentrationen in den einzelnen BMI-Gruppen, stellt man einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,0440) bei dem globalen Kruskal-Wallis-Test zwischen den Mittelwerten der BMI-Gruppen fest. Die folgende Tabelle 81 präsentiert diese Daten.

**Tabelle 81: IL-6 Serumspiegel in drei BMI-Gruppen**

Parameter	BMI-Gruppe			p-Wert , df = 2
	Normalgewicht	Präadipositas	Adipositas	
IL-6 (ng/l)	7,61 ± 17,70	7,30 ± 15,90	11,78 ± 14,12	0,0440

Signifikante schwach positive Korrelation mit dem SLICC/ACR Damage Index nicht aber mit dem SLEDAI Krankheitsaktivitätsindex

**Tabelle 82: Korrelation zwischen dem IL-6-Serumspiegel und dem SLICC/ACR Damage Index, nicht aber mit dem SLEDAI**

Parameter	Korrelation (R)	p-Wert
SLEDAI	0,11	p > 0,05
SLICC/ACR Damage Index	0,23	p < 0,05

Jedoch konnte man keine statistische Assoziation zwischen dem IL-6-Serumspiegel und jeder einzelnen Organschädigung laut dem SLICC/ACR Damage Index feststellen.

Hochsignifikante schwach positive Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit dem HAQ-DI

**Tabelle 83: Korrelation zwischen dem IL-6-Serumspiegel und dem HAQ-DI**

Parameter	Korrelation (R)	p - Wert
HAQ-DI	0,32	p < 0,001

Signifikanter positiver Zusammenhang mit den Schmerzskaalen des PainDETECT-Fragebogens korreliert schwach

Es konnte ein linearer Zusammenhang mit dem PainDetect Summenwert und mit der mittleren Schmerzempfindung während der letzten vier Wochen festgestellt werden.

**Tabelle 84: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit PainDETECT-Skalen**

PainDETECT Skalen	Korrelation (R)	p-Wert
PainDetect Summenwert	0,23	p < 0,05
Schmerz aktuell	0,22	p > 0,05
Stärkster Schmerz der letzten 4 Wochen	0,22	p > 0,05
Schmerzdurchschnitt der letzten 4 Wochen	0,23	p < 0,05

Hochsignifikanter positiver Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) des IL-6-Serumspiegels mit Fatigue-Symptomen korreliert schwach bis mäßig

Man konnte einen linearen positiven Zusammenhang mit drei von fünf Skalen des MFI-Fragebogens für die Fatigue-Symptomatik beobachten, nicht aber mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen. Diese Daten sind in der unten stehenden Tabelle präsentiert.

**Tabelle 85: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit Fatigue-Skalen des MFI-Fragebogens**

Parameter	Korrelation (R)	p - Wert
FACIT-Fatigue	-0,09	$p > 0,05$
MFI allgemeine Fatigue	0,19	$p > 0,05$
MFI körperliche Fatigue	0,41	$p < 0,001$
MFI reduzierte Aktivität	0,32	$p < 0,001$
MFI reduzierte Motivation	0,33	$p < 0,001$
MFI geistige Fatigue	0,06	$p > 0,05$

Hochsignifikante und signifikante negative Zusammenhänge mit den SF-36-Skalen des Fragebogens für Lebensqualität korreliert schwach bis mäßig

Da ein niedrigerer Wert jeder SF-36-Komponente einer geminderten Lebensqualität für die erfasste Komponente entspricht, deuten negative Korrelationskoeffizienten in der unten stehenden Tabelle 86 auf einen linearen Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Konzentrationen und verminderten Lebensqualitätsskalen.

**Tabelle 86: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit SF-36-Skalen: KÖFU / KÖRO = körperliche Funktionsfähigkeit / Rollenfunktion, EMRO = emotionale Rollenfunktion, VITA = Vitalität, PSYCH = psychischer Gesundheitszustand, AGES = allgemeiner Gesundheitszustand, SOFU SOFU = soziale Funktionsfähigkeit, SCHM = Schmerz**

SF-36-Skalen	Korrelation (R)	p-Wert
KÖFU	-0,41	$p < 0,001$
KÖRO	-0,26	$p < 0,05$
EMRO	-0,13	$p > 0,05$
VITA	-0,22	$p > 0,05$
PSYCH	-0,24	$p < 0,05$
SOFU	-0,11	$p > 0,05$
SCHM	-0,33	$p < 0,001$
AGES	-0,26	$p < 0,05$



Signifikante positive Zusammenhänge mit psychologischen Skalen für Angst- und Stressempfinden sowie Depressivität korreliert schwach

**Tabelle 87: Signifikante schwache Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit vier psychologischen Skalen**

Psychologische Skalen	Korrelation (R)	p - Wert
BDI-II	0,24	p < 0,05
STAI-S	0,26	p < 0,05
STAI-T	0,28	p < 0,05
PSQ 30 30 Tage	0,28	p < 0,05
PSQ 30 1-2 Jare	0,07	p > 0,05

Kein signifikanter Unterschied konnte bezüglich der Anzahl von Rauchern zwischen zwei Gruppen des IL-6-Serumspiegels detektiert werden.

**Tabelle 88: Rauchverhalten in zwei IL-6-Gruppen. Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen**

Raucher	IL-6-Konzentration ( ng/l)		Anzahl Patienten insgesamt	p-Wert
	< 5,9 (ng/l) N = 37	> 5,9 (ng/l) N = 27		
Anzahl Patienten	6 (16,2 %)	7 (25,9 %)	13	0,3403

Allerdings wurde die Frage über das Rauchverhalten von vielen Teilnehmern nicht beantwortet, deswegen war die Anzahl der anamnestisch rauchenden Patienten in beiden Gruppen relativ klein (6 von 37 vs. 7 von 27 Patienten), sodass man diese Daten vorsichtig interpretieren sollte.

Positive schwache, lineare Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit CRP-Werten, nicht aber mit anderen Inflamationsparametern

**Tabelle 89: Korrelation des IL-6-Serumspiegels mit anderen Inflamationsparametern**

Laborparameter	Korrelation (R)	p-Wert
CRP	0,27	p < 0,05
C3-Komplement	0,05	p > 0,05
C4-Komplement	-0,10	p > 0,05
ANA-Titer	-0,12	p > 0,05
anti-ds-DNA-AK	0,07	p > 0,05

Anzahl der Patienten mit Biologika-Einnahme signifikant höher in der Gruppe mit höherem IL-6-Serumspiegel

Ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0227$ ) konnte bezüglich der Häufigkeit der Einnahme von Biologika, nicht aber bei anderen Medikamenten zwischen den beiden anhand des IL-6-Serumspiegels gebildeten Gruppen detektiert werden.

**Tabelle 90: Medikamente in zwei IL-6-Gruppen**

Medikament	IL-6 Konzentration ( ng/l)		Anzahl Patienten insgesamt	p-Wert
	< 5,9 (ng/l) N = 44	> 5,9 (ng/l) N = 27		
<b>Biologika</b>	1 (2,3%)	5 (17,2%)	6	0,0227
<b>Hydroxychloroquin</b>	23 (52,3 %)	20 (69,0 %)	43	0,1561
<b>Mycophenolat-Mofetil</b>	18 (40,9 %)	7 (24,1 %)	25	0,1395
<b>Cyclophosphamid</b>	0	1 (3,4 %)	1	0,2149
<b>Azathioprin</b>	12 (27,3 %)	6 (20,7 %)	18	0,5231
<b>Methotrexat</b>	7 (15,9 %)	3 (10,3 %)	10	0,4987

### 3.6.2 Risikofaktoren für einen erhöhten IL-6-Serumspiegel

Die Gruppe mit dem IL-6-Serumspiegel von  $> 5,9$  (ng/l) wurde außerdem auf das Vorhandensein eines statistischen Zusammenhanges mit allen erfassten Variablen anhand des Pearson Chi-Quadrat-Kriteriums überprüft. Dabei wurden alle quantitativen Variablen in die binären so umcodiert, dass das Chi-Quadrat-Kriterium dem höchsten statistischen Signifikanzniveau (p-Wert) entsprach. Alle Variablen, für die ein statistischer Zusammenhang mit einer erhöhten IL-6-Konzentration nachweisbar war, wurden in absteigender Reihenfolge ihrer statistischen Signifikanz sortiert (Chi-Quadrat-Statistik) und in die unten stehenden Tabellen 91 und 92 übertragen. Abschließend wurden die ausgewählten absoluten Risikoveränderungen in einem Netzdiagramm Abb. 31 dargestellt, sodass man die Stärke des Einflusses für den jeweiligen Faktor visuell nachvollziehen kann. Die nachfolgende Tabelle präsentiert alle statistisch signifikanten Risikofaktoren. Je höher dabei der Faktor in den eingeführten Tabellen steht, desto stärker ist seine statistische Signifikanz.

**Tabelle 91: Statistisch signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte IL-6-Konzentration (Schätzung der absoluten Risiken, absolute Risikoveränderung)**

Risikofaktoren	IL-6 (ng/l) $\geq 5,9$ Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoveränderung (95 %-KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.		
Bauchumfang (cm) $\geq 104,0$	11 (25,0 %)	14 (82,4 %)	57,4 (35,2; 79,5) %	0,0001
Gewicht (kg) $\geq 95,0$	19 (30,6 %)	10 (90,9 %)	60,3 (39,8; 80,8) %	0,0002
HAQ $\geq 0,6$	14 (28,6 %)	15 (62,5 %)	33,9 (10,8; 57,1) %	0,00534
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) $\geq 30,9$	18 (31,6 %)	11 (68,8 %)	37,2 (11,5; 62,9) %	0,00723
SF-36, KÖFU $< 75,0$	7 (22,6 %)	22 (52,4 %)	29,8 (8,7; 50,9) %	0,0100
MFI körperliche Fatigue $\geq 14,0$	11 (26,8 %)	18 (56,2 %)	29,4 (7,5; 51,3) %	0,0108

**Tabelle 92: Statistisch signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte IL-6-Konzentration (Schätzung der absoluten Risiken, absolute Risikoveränderung)**

Risikofaktoren	IL-6 (ng/l) > = 5,9 Anzahl (Risiko, %)		Absolute Risikoveränderung (95% KI)	p-Wert
	Faktor: fehlt	Faktor: vorh.		
Mfi reduzierte Aktivität ≥ 15,0	17 (31,5 %)	12 (63,2 %)	31,7 (6,7; 56,7) %	0,0152
CRP (mmol/l) ≥ 3,4	14 (29,8 %)	15 (57,7 %)	27,9 (4,8; 51,0) %	0,0196
SLICC/ACR Damage Index ≥ 1,0	3 (16,7 %)	26 (47,3 %)	30,6 (8,9; 52,3) %	0,02125
Biologika	24 (35,8 %)	5 (83,3 %)	47,5 (15,6; 79,5) %	0,02269
KÖRO < 25,0	15 (30,6 %)	14 (58,3 %)	27,7 (4,2; 51,3) %	0,0229
Schmerz aktuell ≥ 3,0	7 (24,1 %)	22 (50,0 %)	25,9 (4,4; 47,3) %	0,0271
Unterschreiten in 6-MGT > 82 m	7 (28,0 %)	10 (62,5 %)	34,5 (5,0; 64,0) %	0,0287
Unterschreiten im 2-MGT > 31 m	10 (30,3) %	9 (64,3 %)	34,0 (4,4; 63,6) %	0,0299
SCHM < 67,5	6 (23,1 %)	23 (48,9 %)	25,9 (4,3; 47,5) %	0,0306
STAI-T ≥ 45,0	11 (28,2 %)	18 (52,9 %)	24,7 (2,8; 46,7) %	0,0312
BMI, ≥ 30 kg/ m <sup>2</sup> Adipositas	18 (32,7 %)	11 (61,1 %)	28,4 (2,7; 54,1) %	0,0326
PainDetect ≥ 11,0	12 (29,3 %)	17 (53,1 %)	23,9 (1,7; 46,1) %	0,0387
MFI reduzierte Motivation ≥ 11,0	15 (31,2 %)	14 (56,0 %)	24,8 (1,3; 48,2) %	0,0403

## Gesundheitsbezogene Risikofaktoren

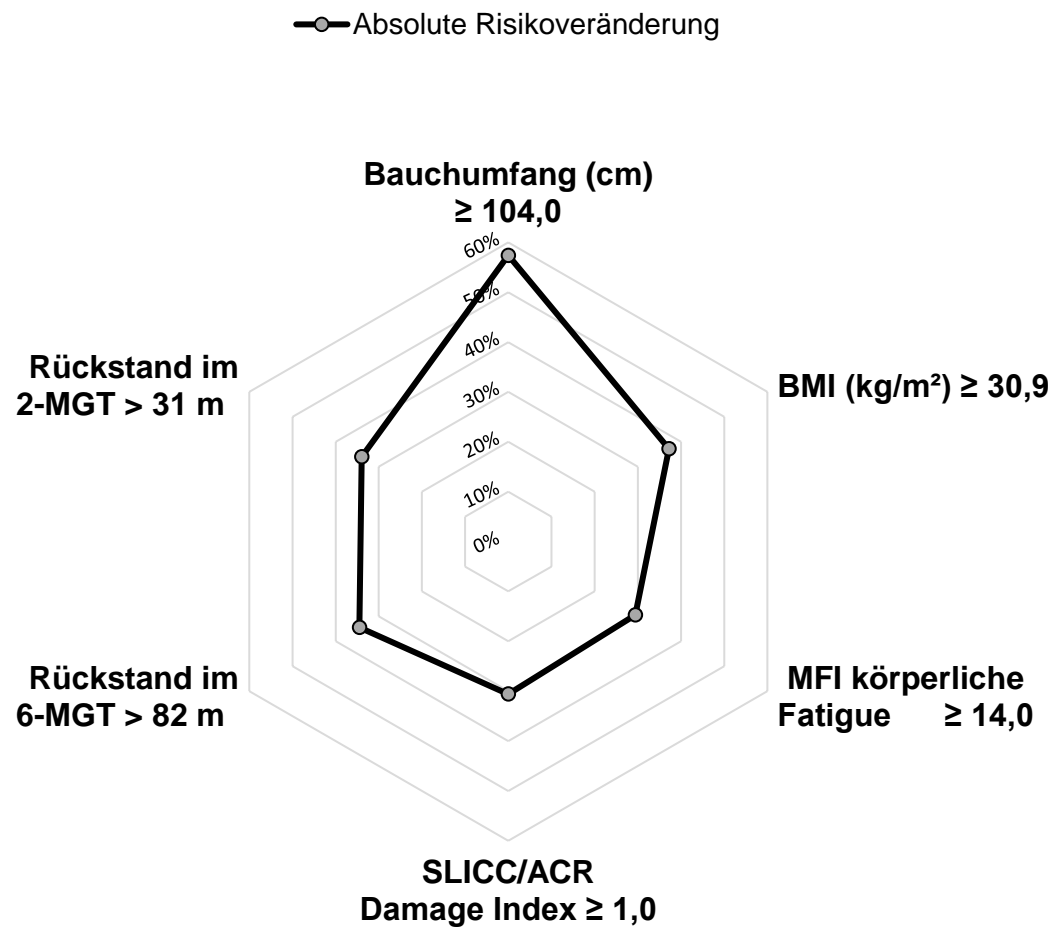


Abbildung 31: Absolute Risikoveränderung für erhöhte IL-6-Konzentration in Abhängigkeit von den ausgewählten Risikofaktoren

## 4. Diskussion

Heutzutage gibt es eindeutige wissenschaftliche Evidenz für zahlreiche gesundheitliche Vorteile von KA für die Allgemeinbevölkerung (Warburton und Bredin, 2017). Ein Überblick über den aktuellen Wissensstand wurde im Kapitel 1.2 dieser Arbeit dargestellt. Allerdings existieren zurzeit viel weniger Daten über KA im Kontext des systemischen Lupus erythematodes, insbesondere über die Prävalenz der KA und die Wechselwirkungen zwischen krankheitsbedingten Symptomen und Einschränkungen sowie dem Umfang körperlicher Aktivität (O'Dwyer et al., 2017, Mancuso et al., 2011).

Ziel dieser Arbeit war zuerst die Identifizierung der krankheitsbedingten und krankheitsunabhängigen Faktoren, die ein mögliches Risiko für körperliche Inaktivität darstellen. Dafür wurde das Patientenkollektiv aus der klinischen Sicht charakterisiert und eine subjektive Bewertung der Aussagen bezüglich genereller und krankheitsspezifischer Hürden für KA wurden auf einer Skala von 0 bis 10 erfasst (selbsterstellter Fragebogen). Daraufhin erfolgte Erfassung der alltäglichen KA durch eine subjektive standardisierte Erhebungsmethode (IPAQ-Fragebogen) für alltägliche Tätigkeiten und eine objektive Messung der körperlichen Leistung durch einen 2- und 6-Minuten-Gehtest. Zudem wurde evaluiert, wie stark die Methoden für Erfassung der KA miteinander korrelieren, darunter wie stark die subjektiv erfasste alltägliche KA mit der objektiven Messung der körperlichen Leistung bei SLE-Patienten korreliert und wie stark die Korrelation zwischen dem 2- und 6-Minuten Gehtests ist. Ein weiterer wichtiger Punkt war die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Umfang der KA und der krankheitsbedingten Symptome und Einschränkungen. Ein Augenmerk wurde zudem auf den möglichen Einfluss KA auf die Konzentration von IL-6, CRP und anderen Parametern der Inflammation gerichtet.

### 4.1 Klinische Charakterisierung der Patienten

Bezüglich der klinischen Charakteristik ist auffällig, dass sich 25,3 % der Patienten nicht in einem Zustand einer niedrigen Krankheitsaktivität (SLEDAI > 4) befanden, laut der Definition nach *Franklyn et al.* (Franklyn et al., 2016). Dabei erhielten 16,2 % eine Prednisolon-Dosis von mehr als 7,5 mg pro Tag und nur 56 % der Patienten waren mit einer Basis-Therapie (Hydroxichloroquin) geführt, obwohl Antimalariamittel bei jedem SLE-Patient als die Basis-Therapie empfohlen sind (Kuhn et al., 2015b). Eine mögliche Erklärung dafür ist eine bekannte niedrigere Compliance gegenüber der Hydroxichloroquin-Therapie als gegenüber

Prednisolon und anderen Immunsuppressiva bei SLE-Patienten (Koneru et al., 2007). Da aber keine direkte Korrelation von der Medikamentenhäufigkeit mit gewählten Zielvariablen zu feststellen war, blieb diese Auffälligkeit außerhalb der Fragestellungen von der vorliegenden Arbeit und wurde nicht weiter beforscht.

Was die Körperzusammensetzung betrifft, war beachtenswert, dass der mittlere Body-Mass-Index bei  $27,17 \pm 7,26 \text{ kg/m}^2$  lag, was einer Präadipositas entspricht, dabei waren nur 49,5 % normalgewichtig ( $\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ), 23,2 % der Patienten hatten ein Übergewicht ( $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) und 27,3 % hatten Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Bemerkenswerterweise liegt dabei Anteil der Adipösen über dem durchschnittlichen Wert in der deutschen Bevölkerung von 18,1 (17,4–18,9) % (Schienkiewitz et al., 2017). Somit ähnelte die Prävalenz für Adipositas in unserer Kohorte den Daten aus der Arbeiten von *Katz et al.* ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  bei 29 %) und *Cardoso et al.* (mittlerer BMI =  $26,49 \pm 5,14$ ; Übergewicht oder Adipositas bei 51,9 %), welche den metabolischen Faktoren bei SLE-Patienten gewidmet waren (Cardoso et al., 2008, Katz et al., 2011). Diese Daten betonen die Wichtigkeit des Adipositas-Screenings im klinischen Alltag bei SLE-Patienten. Außerdem konnte man auch Korrelationen von Parametern der Körperzusammensetzung mit einigen untersuchten Zielvariablen feststellen, diese werden in den folgenden Kapiteln gesondert diskutiert.

Bezüglich der laborchemischen Parameter der untersuchten SLE-Patienten ist in der vorliegenden Arbeit auffällig, dass 13 Patienten, die von erfahrenen Rheumatologen die Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses gestellt bekommen haben, einen negativen ANA-Titer aufwiesen. Zu beachten ist in erster Linie, dass die laborchemischen Parameter der Probanden nicht zum Krankheitsbeginn erfasst wurden und demzufolge kann die immunsuppressive Therapie zur Negativierung des ANA-Titers beigetragen haben. Außerdem ist ein positiver ANA-Titer kein obligatorisches Kriterium für die Diagnosestellung laut der ACR-1997-Klassifikationskriterien (Tan et al., 1982, Hochberg, 1997). Erst die neuen EULAR/ACR-2019-Klassifikationskriterien nannten als die Voraussetzung für die Diagnosestellung einen positiven ANA-Nachweis, jedoch hat keiner der Patienten in der vorliegenden Arbeit die Diagnose nach der Veröffentlichung der neuen Klassifikationskriterien gestellt bekommen (Aringer et al., 2019).

## 4.2 Subjektiv erfasste alltägliche körperliche Aktivität

Nur 12,1 % der Patienten wiesen laut der Befragung durch den IPAQ-Fragebogen weder Merkmale der moderaten noch der Kategorie mit hoher KA auf und wurden als nicht ausreichend aktiv bezeichnet (*low*). Das entspricht in etwa einer Gesamtdauer der

körperlichen Tätigkeit von weniger als 150 Minuten pro Woche bzw. weniger als 30 Minuten pro Tag an weniger als 5 Tage pro Woche, wenn man nur eine körperliche Arbeit moderater Intensität ausübt. Somit haben nur 12,1 % des Studienkollektivs die Bewegungsempfehlungen für gesunde Erwachsene sowie für Erwachsene mit einer chronischen Erkrankung nicht erfüllt (Geidl et al., 2019). Dieses Ergebnis ist überraschend, wenn man ihn im Kontext der Daten über den Anteil körperlich inaktiver Menschen in der Allgemeinbevölkerung betrachtet. So waren z. B. laut der Daten, die vom Gesundheitsmonitoring des Robert Koch-Instituts (RKI) im Zeitraum von 2008 bis 2011 erhoben wurden, 74,6 % der deutschen Männer und 84,5 % der deutschen Frauen weniger als 2,5 Stunden pro Woche körperlich aktiv und erfüllten somit die etablierten Empfehlungen für KA nicht. Die Daten zum körperlichen Aktivitätsverhalten wurden mittels selbsterstelltem schriftlichen Fragebogen erhoben (Krug et al., 2013). Auch Daten einer großen Studie unter der Ländern der europäischen Union zeigten einen wesentlich höheren Anteil der körperlich inaktiven Individuen. Unter allen Befragten betrug der Anteil der körperlich Inaktiven 59,6 % (58,3 – 61,0 %; 95 %-KI). In der deutschen Bevölkerung lag diese Zahl bei 47,5 % (41,3–53,6 %, 95 %-KI) in Westdeutschland und 47,4 % (41,1–53,6 %, 95 %-KI) in Ostdeutschland. Diese Daten wurden 2002 im Rahmen der Eurobarometer-Umfrage durch persönliche Interviews erhoben. Insgesamt wurden 16 230 Personen im Alter von 15 Jahren und älter befragt. Der Umfang der KA wurde wie in der vorliegenden Arbeit mithilfe des IPAQ bewertet, allerdings wurde die verkürzte Version des IPAQ-Fragebogens verwendet (Abu-Omar et al., 2004).

Wenn man aber ausschließlich die Studien näher betrachtet, die eine lange Version des IPAQ-Fragebogens verwendet haben, ergibt sich oft mit den von uns erhobenen Daten ein vergleichbareres Ergebnis bezüglich der Prävalenz der körperlichen Inaktivität. So zeigte z. B. eine mitteleuropäische Studie mit Daten von 4 619 Teilnehmern, dass nur 6,19 % der Studienteilnehmer ( $n = 286$ ) der IPAQ-Gruppe mit einer geringen KA (*low*) zugeordnet werden konnten (Macek et al., 2019). Auch in einer brasilianischen Studie mit 1 572 Teilnehmern berichteten nur 17 % der Männer und 11 % der Frauen über weniger als 150 Minuten einer kombinierten moderaten und / oder intensiven KA pro Woche. Dieses Ergebnis zeigte einen ungewöhnlich hohen Umfang von körperlicher Arbeit im Kontext der anderen Studien über die Prävalenz der KA in der brasilianischen Population. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die lange Form des IPAQ-Fragebogens wahrscheinlich die KA von Männern und Frauen überschätzt hat (Sebastião et al., 2012). Unsere eigenen Beobachtungen zeigten auch, dass die Wahl des Fragebogens einen erheblichen Einfluss auf die Bewertung der KA hat. Nur in 42,9 % bzw. 55 % und in 50 % der Fälle gab es eine Übereinstimmung des IPAQ-Fragebogens mit dem GPAQ-Fragebogen bei der Klassifikation



in Kategorien „low“, „moderate“ und „high“. Dementsprechend war die Korrelation zwischen beiden Fragebogen zwar statistisch signifikant, aber dennoch schwach.

Über die Prävalenz der Inaktivität bei SLE-Patienten gibt es viel weniger Daten. *Boström et al.* berichteten, dass von 103 Patienten 22,6 % inaktiv waren. *Margiotta et al.* fanden heraus, dass 42 Patienten (44%) körperlich inaktiv waren. Beide Autorentteams verwendeten allerdings die verkürzte Version des IPAQ-Fragebogens (Margiotta et al., 2018, Boström et al., 2017). Nach unserem Wissensstand wurden nur in einer Studie von *Andrews et al.* Daten anhand der langen Form des IPAQ-Fragebogens über die Prävalenz der körperlichen Inaktivität publiziert. Von 136 Patienten waren 28,7 % körperlich inaktiv (Andrews et al., 2017).

Eine der Limitationen der auf Fragebögen basierenden Messverfahren ist die Tatsache, dass der Umfang der alltäglichen KA anhand subjektiver Angaben gemessen wird. Die europäische kognitive Studie von *J. D. Finger et al.* kam zu dem Schluss, dass Befragte Schwierigkeiten haben leichte, moderate und anstrengende Tätigkeiten voneinander zu unterscheiden sowie auch Schwierigkeiten bei der Einschätzung der Dauer der jeweiligen Tätigkeiten (Finger et al., 2015). Ein Vergleich zwischen dem IPAQ-Fragebogen und einem objektiven Messverfahren (Armband mit einem Beschleunigungssensor) konnte nur eine geringe Übereinstimmung zwischen beiden Messverfahren zeigen. Tendenziell lag eine Überschätzung der alltäglichen KA im Fragebogen vor (Gaede-Illig et al., 2014). Unsere eigenen Beobachtungen zeigen eine Diskrepanz zwischen einer relativ hohen, subjektiv erfassten alltäglichen Aktivität und der körperlichen Leistung während der 2- und 6-Minuten-Gehtests. Das kann auch ein indirekter Hinweis auf eine Überschätzung der körperlichen Tätigkeit durch die Subjektivität der Angaben der Befragten sein.

### **4.3 Ergebnisse der Messung der körperlichen Leistung**

Für die Einschätzung der Trainingskapazität wurden in der vorliegenden Arbeit die in der Durchführung relativ einfachen 2- und 6-Minuten Gehtests angewendet. Die Besonderheit unserer Untersuchung ist, dass man einen Versuch unternommen hat, die zurückgelegte Distanz unter Berücksichtigung der personenbezogenen Störfaktoren (Geschlecht, Alter, Größe und zusätzlich Gewicht im 6-Minuten-Gehtest) zu interpretieren.

### Ergebnisse des Zwei-Minuten Gehtestes

Nach unserem Wissensstand wurde bisher nur in einer Studie von *Mancuso et al.* ein zweiminütiger Gehtest in einem SLE-Kollektiv erprobt. Die mittlere zurückgelegte Strecke war etwas kürzer als in unserem Patientenkollektiv ( $149 \pm 28$  m vs.  $166,85 \pm 33,29$  m), allerdings kann man diese Daten ohne eine Adjustierung für personenbezogene Faktoren (Geschlecht, Alter, Größe) nicht direkt miteinander vergleichen (Mancuso et al., 2011).

Ein bedeutender Einfluss personenbezogener Faktoren auf die Gehleistung in einem zweiminütigen Gehtest wurde mehrmals beobachtet. In der Untersuchung von *Selman et al.* konnte man allein durch Alter und Geschlecht 51 % der Streuung der zurückgelegten Strecke erklären. Dabei zeigten Männer bessere Leistungen als Frauen und jüngere Probanden bessere Leistungen als ältere Probanden (Selman et al., 2014). Außerdem wurden signifikante Korrelationen mit der Körpergröße und dem BMI festgestellt. Höhere Körpergrößen war mit besserer Gehleistung assoziiert, demgegenüber war ein größerer BMI ein limitierender Faktor (Bohannon et al., 2015). Im Einklang mit diesen Daten ergaben sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Korrelationen mit der Größe, dem Bauchumfang und dem BMI.

Eine der Stärken unserer Studie war, dass man die gemessene Gehstrecke für Alter, Geschlecht und Körpergröße adjustieren konnte. Und zwar ermöglichte die Vorhersageformel nach *Zhang et al.* einen individuellen Referenzwert für jeden einzelnen Teilnehmer und ließ zu, die Abweichung davon zu errechnen. Zum einen konnte man dadurch den Einfluss der personenbezogenen Faktoren ausschalten, was andernfalls zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse hätte führen können. Zum anderen ermöglichte die Anwendung der Vorhersageformel auch einen Vergleich mit gesunden Probanden (Zhang et al., 2018).

Insgesamt konnten nur 19,2 % (10 Patienten) einen Vorsprung vor den normativen Referenzwerten für gesunde Erwachsene erreichen, zudem betrug der maximal geleistete Vorsprung nur 19,51 m. Die restlichen 80,8 % fielen hinter die Referenzwerte zurück. Die mittlere Abweichung vom individuellen Referenzwert lag bei  $\text{minus } 24,38 \pm 27,67$  m, was einem Unterschreiten entspricht. Somit zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass SLE-Patienten eine reduzierte Trainingskapazität und reduzierte Gehleistung haben, die auch durch eine relativ kurze zweiminütige Gehstreckenmessung festgestellt werden kann.

Nach unserem Wissensstand ist unsere Untersuchung bei SLE-Patienten die erste, welche die zurückgelegte zweiminütige Gehstrecke anhand einer validierten Formel für die

Adjustierung auf personenbezogene Faktoren analysierte. Ein möglicher Kritikpunkt an dieser Stelle ist jedoch, dass die verwendete Formel in einem nicht europäischen Probandenkollektiv ermittelt wurde. Andererseits war zu dem Zeitpunkt der Ausfertigung dieser Arbeit noch keine validierte Formel, die aus einem deutschen oder zumindest europäischen Probandenkollektiv abgeleitet wurde, publiziert. Nachfolgende Studien sollten daher die Geheleistung der SLE-Patienten anhand einer populationsadaptierten Referenzformel, sobald diese zur Verfügung stehen wird, überprüfen.

### Ergebnisse des 6-Minuten Gehstestes

Der mittlere Wert für die 6-Minuten-Gehstrecke in der Gesamtkohorte lag bei  $491,59 \pm 68,08$  m. Erwartungsgemäß korrelierte die zurückgelegte Distanz linear negativ mit Alter, BMI und Bauchumfang der Teilnehmer. Interessanterweise konnte man diesmal im Gegensatz zum 2-Minuten-Gehtest keine signifikante Korrelation mit dem Faktor Körpergröße feststellen. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür ist ein engerer Streubereich der Werte aufgrund der kleineren Stichprobe (41 Teilnehmer).

Wie beim 2-Minuten-Gehtest hatte die absolute Mehrheit der Patienten (78,1 %) eine negative Abweichung von den errechneten Referenzwerten. Die Errechnung der individuellen Referenzwerte für zurückgelegte Distanz erfolgte anhand der von *Ben Saad et al.* vorgeschlagenen Formel, die Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße berücksichtigen sollte (Ben Saad et al., 2009). Allerdings war in unserem Patientenkollektiv die Abweichung von den normativen Referenzwerten mit den Faktoren Gewicht und Alter signifikant assoziiert. Wie in dem Kapitel 3.3.2.4 (siehe Tabelle 52) dargestellt, waren Teilnehmer, die den errechneten Referenzwerten umfangreicher unterschritten, signifikant jünger (Alter:  $44,15 \pm 12,12$  Jahre in der Gruppe mit größerem Unterschreiten vs.  $57,52 \pm 12,62$  Jahre in der Gruppe mit kleinerem Unterschreiten;  $p = 0,0025$ ). Dieses Ergebnis weist daraufhin, dass die Anwendung der von *Ben Saad et al.* vorgeschlagenen Formel zu einer Überkorrektur für den Faktor Alter geführt hat. Außerdem war die Korrektur für den Faktor Gewicht unzureichend. Bedauerlicherweise erwies sich die von *Ben Saad et al.* entwickelte Referenzformel als nicht adäquat genug für unser Patientenkollektiv. Eine mögliche Alternative an dieser Stelle wäre die Anwendung einer anderen Referenzformel. In der Vorauswertungsphase dieser Arbeit wurden noch zwei andere Formeln von *Troosters et al.* und *Gibbons et al.* erprobt (Troosters et al., 1999, Gibbons et al., 2001). Beide haben leider auch den Einfluss des Faktors BMI relativiert, welcher im Kontext unserer Patientenkohorte einen klinisch relevanten Risikofaktor für reduzierte Trainingskapazität darstellte. Man hat aus diesem Grund diese Daten in die vorliegende Arbeit nicht übernommen. Außerdem haben nach unserem Kenntnisstand alle anderen bisher publizierten Referenzformeln

entweder eine unbekannte oder eine deutlich schlechtere als die von *Ben Saad et al.* publizierte Vorhersagekraft ( $r^2 = 0,77$ ). Weitere Studien sind daher notwendig um die Referenzformeln mit einer guten Vorhersagekraft und einer besseren Anwendbarkeit für die europäische Population zu entwickeln.

Zusammengefasst zeigte die absolute Mehrheit der SLE-Patienten ein Unterschreiten der normativen Referenzwerte in beiden leistungsbezogenen zwei- und sechsminütigen Gehtests. Außerdem erwies sich die Interpretation des 2-Minuten-Gehtests in unserem Patientenkollektiv als weniger problematisch, weshalb in die Analyse der Risiken für eine verminderte körperliche Leistung nur die Interpretation des 2-Minuten-Gehtests übernommen wurde.

## **4.4 Vergleich der Methoden für die Erfassung der körperlichen Aktivität**

### Selbstberichtete KA: IPAQ- vs. GPAQ-Fragebogen

Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die durch subjektive Erhebungsmethoden gewonnen wurden, fand der von der WHO entwickelte GPAQ-Fragebogen (Global Physical Activity Questionnaire) Anwendung. Der Median und der Mittelwert der MET-Minuten unterschied sich zwischen den Fragebögen zwar nicht statistisch signifikant ( $p = 0,514$  bzw.  $0,613$ ), jedoch kann die quantitative Korrelation ( $r = 0,39$ ) als schwach bezeichnet werden. Im Gegenteil dazu zeigte die Korrelation der Angaben über die im Sitzen verbrachte Zeit eine bessere Korrelation ( $r = 0,55$ ). Das kann ein Hinweis darauf sein, dass die Angaben über körperlich inaktives Verhalten besser reproduzierbar sind als Angaben zur KA. Außerdem wurde der Gesamtumfang der KA durch mehrere Fragen bezüglich mehrerer Lebensbereiche erfasst, was zur Akkumulation der Fehler durch einzelne Fehleinschätzungen führen konnte. Im Kontrast dazu reichten für die Einschätzung der Sitzzeit zwei bzw. eine Frage im IPAQ- und GPAQ-Fragebogen, was eine bessere Reproduzierbarkeit der Angaben erklären könnte. Letztendlich kann die Korrelation zwischen beiden Fragebögen bezüglich der Einteilung in die Aktivitätskategorien als schwach ( $r = 0,28$ ) bezeichnet werden und die Übereinstimmung zwischen zwei Fragebögen für die Klassifizierung in die Gruppe mit unzureichender Aktivität erreichte nur 42,9 %. Das Ausfüllen der beiden Fragebögen erfolgte an zwei unterschiedlichen Terminen in der rheumatologischen Ambulanz, dementsprechend wurden zwei unterschiedliche Lebenszeitabschnitte evaluiert, was auch für eine niedrige Übereinstimmung verantwortlich sein kann. Jedoch zeigt die deutlich niedrigere Korrelation der KA gegenüber der im Sitzen

verbrachten Zeit vor allem, dass die Wahl eines Fragebogens einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Einschätzung der eigenen KA haben kann.

#### 2-Minuten-Gehtest vs. 6-Minuten-Gehtest

In unserer Untersuchung konnte man eine relativ starke Korrelation ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen dem 2-Minuten-Gehtest und 6-Minuten-Gehtestbeobachten. Diese Daten sind ein Zeichen dafür, dass die beiden Gehversuche im Großen und Ganzen die gleichen Aspekte der Trainingskapazität in der ambulanten Kohorte der SLE-Patienten erfassten.

In einem gesunden nordamerikanischen Probandenkollektiv konnten jedoch *Bohannon et al.* eine noch eine stärkere Korrelation ( $r = 0,968$ ) feststellen, was sich vor allem dadurch erklären lässt, dass lediglich die Gehstrecken aus dem ersten zweiminütigen Abschnitt des 6-Minuten-Gehtest und dem gesamten 6-Minuten-Gehtest verglichen wurden (*Bohannon et al.*, 2014). Aber auch auf diese Weise verglichene Daten zeigten in unserer Studie eine leicht schwächere Korrelation ( $r = 0,91$ ). Nur der zweite und der dritte zweiminütige Abschnitte konnten eine mit der Arbeit von *Bohannon et al.* vergleichbare Korrelationsstärke ( $r = 0,95$  bzw.  $0,98$ ) erreichen. Wahrscheinlich war die von uns beobachtete niedrigere Korrelationsstärke zwischen den Gehstrecken ein Zeichen für eine niedrigere Fähigkeit das Gehtempo aufrecht zu erhalten, was seinerseits für eine niedrigere Leistungskapazität in unserem Patientenkollektiv sprechen kann (*Ko et al.*, 2013, *Butland et al.*, 1982). Somit zeigte sich eine potenziell bessere Empfindlichkeit des 6-Minuten-Gehtest die Defizite in der Leistungskapazität zu entdecken, worauf auch die höhere gesamte Prävalenz der angegebenen Beeinträchtigung (34,15 %, für den 6-MGT vs. 13,46 % für den 2-MGT;  $p < 0,05$ ) und im Einzelnen die häufigere Beeinträchtigung am Bewegungsapparat (Beinkater, Knie- und Sprunggelenksschmerzen, Rückenschmerz) hinweist (21,95 % für den 6-MGT vs. 3,92 % für den 2-MGT;  $p < 0,05$ ). Gleichzeitig aber wäre denkbar, dass eine körperliche Beeinträchtigung bei einer wiederholten Durchführung die Teilnahmebereitschaft senken kann. So konnten wir eine tendenziell niedrigere Teilnahmebereitschaft bei der zweiten Gehstreckenmessung beobachten, allerdings erreichte die Differenz nicht das statistische Signifikanzniveau ( $p = 0,1579$ ).

#### Subjektiv erhobene Daten zur alltäglichen KA (IPAQ-Fragebogen) vs. objektiv gemessenen Gehleistung

Man konnte in unserer Studie keine Assoziation zwischen der objektiv gemessenen Gehleistung und dem Umfang der berichteten alltäglichen KA nachweisen. Diese Beobachtung kontrastiert mit Ergebnissen aus der Arbeit von *Almeida et al.*, welche sich speziell der Erforschung von prädiktiven Faktoren auf die Leistung im 6-Minuten-Gehtest bei

gesunden Probanden ( $N = 215$ ) widmete. Allerdings war auch dort die Korrelation zwischen einer IPAQ-Kategorie und der Gehleistung zwar statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ), jedoch relativ schwach ( $r = 0.14$ ) (Almeida et al., 2019). Auch in der Untersuchung von *Andreissy Breda et al.* konnte man keine statistisch signifikante Korrelation der beiden Messverfahren in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden beobachten, allerdings war die Stichprobe ( $N = 28$ ) relativ klein (Andreissy Breda et al., 2013). Ein Fehlen der signifikanten Korrelation zwischen dem IPAQ-Fragebogen und den leistungsbezogenen Gehtests in unserer Studie lässt sich nicht nur durch eine relativ kleine Stichprobe erklären. Zu beachten ist auch, dass prinzipiell unterschiedliche Komponente der KA durch die beiden Instrumente gemessen werden: der Umfang der gesamten alltäglichen körperlichen Betätigung und die körperliche Leistung in einem zeitbegrenzten Gehversuch. Außerdem stützte sich die Erfassung der alltäglichen KA auf subjektive Angaben der Teilnehmer, was zu einer verminderten Präzision der Messung führt, wie bereits in Kapitel 4.1 erläutert wurde.

Die genauere Betrachtung der Ergebnisse für die Gruppenaufteilungen (s. Kapitel 3.1 für IPAQ-Gruppenaufteilung und Kapitel 3.3 für den Vergleich leistungsschwacher und leistungstärkerer Patienten) lässt außerdem ein unterschiedliches Spektrum der statistisch signifikanten Assoziationen feststellen. Schwächere Gehleistung war mit einer pulmonalen Beteiligung und höherem Bauchumfang sowie höherem BMI assoziiert, Faktoren welche auf die tatsächliche körperliche Kapazität oder das „Können“ eine Auswirkung haben. Niedrigere subjektiv berichtete KA war demgegenüber zum Großteil mit einer neuropsychiatrischen Beteiligung und diese häufig begleitenden mit psychologischen Auffälligkeiten assoziiert (Wahrnehmung von Stress in PSQ-30, erhöhte Angstempfindung anhand STAI-Skalen, depressive Verstimmung gemessen mit BDI-II), welche einerseits die Motivation für die KA beeinflussen können (Mancuso et al., 2011, Kivity et al., 2015), andererseits wäre auch denkbar, dass die psychologischen Auffälligkeiten den Grad der Subjektivität bei der Einschätzung der eigenen KA in unserer Studie vergrößert haben. Für zukünftige Studien wäre es daher wünschenswert mit einem objektiven Verfahren die Messung der alltäglichen KA zu ergänzen.

Ausführlicher werden die identifizierten Einflussfaktoren im Rahmen der Diskussion zu den Risikofaktoren im nächsten Kapitel 4.5 besprochen.

## 4.5 Risikofaktoren für eine niedrige körperliche Aktivität

### Risikofaktoren für eine niedrigere, subjektiv erfasste KA

Nach unserem Kenntnisstand ist unsere Studie die erste, welche die lange Version des IPAQ-Fragebogens für die Analyse von Risikofaktoren für körperlichen Inaktivität in einem SLE-Kollektiv anwendet. Wie erwartet war der unzureichende Umfang der selbstberichteten alltäglichen Aktivität mit solchen subjektiven Angaben assoziiert, wie niedrigere Lebensqualität für körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU-Skala des SF-36) und längere Sitzzeit am Tag. Interessanterweise war ein Vorhandensein einer Lieblingssportart mit einem deutlich niedrigeren Risiko für körperliche Inaktivität assoziiert (absolute Risikoreduktion um 83,6 bis 95,7; 95 %-KI).

Bemerkenswert war, dass der negative Einfluss des HAQ-DI (Funktionseinschränkungen im alltäglichen Leben) unter allen das Risiko vergrößernden Faktoren am stärksten war. Früher wurde eine Risikovergrößerung für reduzierte KA durch einen höheren HAQ-Index vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis berichtet (Metsios et al., 2011, Hernández-Hernández et al., 2013). Obwohl in unserem Patientenkollektiv sich die mittleren HAQ-Werte für das gesamte SLE-Kollektiv denen ähnelten, die für die Allgemeinbevölkerung ermittelt wurden, zeigte das Ergebnis der Risikoanalyse, dass bei sehr hohem HAQ (mehr als 1,5 Punkte) das absolute Risiko zur IPAQ-Gruppe mit unzureichender KA zu gehören im Durchschnitt um 58,1 % (19,9–96,2; 95 %-KI) steigt. Somit konnte man zeigen, dass das für die rheumatoide Arthritis etablierte Messinstrument für alltägliche Funktionseinschränkungen auch bei SLE-Patienten von Nutzen sein kann, um unzureichend körperlich aktive Personen zu entdecken.

Die beobachtete Risikovergrößerung durch Fatigue-Symptome (Vitalität-Skala des SF-36-Fragebogens, FACIT-Fatigue, MFI geistige Fatigue) sowie durch psychologische Auffälligkeiten (Wahrnehmung von Stress in PSQ-30, erhöhte Angstepfindung anhand STAI-Skalen, depressive Verstimmung gemessen mit BDI-II) steht im Einklang mit Ergebnissen der anderer Studien. *Mancuso et al.* berichteten über eine verminderte KA bei Patienten mit mehr sozialem Stress und mehr Fatigue (Mancuso et al., 2011). Außerdem korrelierte, laut *Margiotto et al.*, auch die Zeit, die man im Sitzen verbrachte mit Fatigue, Angst und depressiven Symptomen. Somit könnte es sich bei den identifizierten Risiken um einen Teufelskreis handeln, wo krankheitsbedingte Symptome das Risiko für körperliche Inaktivität einerseits vergrößern, aber andererseits die reduzierte KA zur Verstärkung der Symptome führt. Die nachfolgenden interventionellen Studien sollten zeigen inwieweit KA diese Symptome lindern kann.

In der vorliegenden Arbeit konnte man nicht nur Assoziationen mit globalen Parametern für Krankheitsaktivität (SLEDAI), Schmerzintensität (VAS) und Organschäden (SLICC/ACR Damage Index) feststellen. Bemerkenswert war, dass insbesondere Patienten mit einer neuropsychiatrischen Beteiligung (laut SLICC/ACR Damage Index) und einer neuropathischen Schmerzkomponente (laut PainDETECT) ein erhöhtes Risiko für körperliche Inaktivität aufwiesen. Somit konnte man eine zusätzliche Patientengruppe entdecken, die im Mittelpunkt der Interventionsprogramme stehen sollte, um mehr KA und Bewegung bei SLE zu fördern.

#### Risikofaktoren für eine schlechtere Gehleistung im 2-Minuten-Gehtest

Man konnte ein deutlich höheres Risiko (absolute Risikovergrößerung um 58,1 %; 19,9–96,2; 95 %-KI) für eine schlechtere zweiminütige Gehleistung bei Patienten mit einer pulmonalen Beteiligung laut dem SLICC/ACR Damage Index feststellen. Das entspricht dem Sinn eines leistungsbezogenen Gehtestes, welcher sich als ein diagnostisches Instrument vor allem in der Verlaufskontrolle bei Patienten mit Lungenerkrankungen etabliert hat (Pichurko, 2012). Auch in einer SLE-Kohorte konnte *Fidler et al.* die Assoziation einer pulmonalen Beteiligung mit kürzeren zurückgelegten Gehstrecke feststellen, allerdings wurde ein 6-Minuten-Gehtest angewendet (Fidler et al., 2016). Unsere Daten zeigen, dass auch eine zweiminütige Gehdauer für eine pulmonale Beteiligung empfindlich sein kann. Außerdem konnte man den Risikofaktor Diabetes mellitus identifizieren, dessen Zusammenhang mit der schlechteren Gehleistung als eine Koassoziation mit weiteren Faktoren der Körperzusammensetzung (BMI und Bauchumfang) betrachtet werden kann (Feller et al., 2010). Ein Einfluss der anderen durch den SLICC/ACR Damage Index erfassten Beteiligungen wäre auch denkbar, jedoch durch die von uns gesammelte Daten statistisch nicht nachweisbar. Das kann vor allem der Heterogenität der Erkrankung und einer relativ kleinen Stichprobe geschuldet sein.

Die beobachtete Assoziation mit Parametern der Körperzusammensetzung verursacht einen gewissen Optimismus, da diese Faktoren potenziell modifizierbar sind. Nachfolgende Studien sollten daher zeigen, welche Gewichtsreduktionsprogramme im Kontext der SLE-Patienten dafür besonders geeignet wären.

Der aktuelle Schmerz von mehr als 3,0 cm auf NRS stellte auch ein Risiko für eine schlechtere Gehleistung dar. Bemerkenswert dabei war, dass eine höhere Schmerzempfindung eine Auswirkung sowohl auf die subjektiv gemessene alltägliche KA als auch auf die objektive körperliche Leistung zeigte. Im Gegensatz dazu erreichte der negative Einfluss des HAQ-DI (Funktionseinschränkungen im alltäglichen Leben) unter der Gehbelastung diesmal keine statistische Signifikanz, obwohl Patienten mit höherem HAQ



tendenziell häufiger den Referenzwert umfangreicher unterschritten. Das kann vor allem an unserer Stichprobe liegen, wo nur ein Patient eine relativ hohe Einschränkung von > 1,5 Punkten aufwies. Außerdem errechnet der HAQ-DI eine globale Einschränkung aus acht verschiedenen alltäglichen Fähigkeiten und ist für die Gehfähigkeit daher nicht spezifisch.

## **4.6 Inflammationsparameter im Zusammenhang mit in dieser Arbeit erfassten Faktoren**

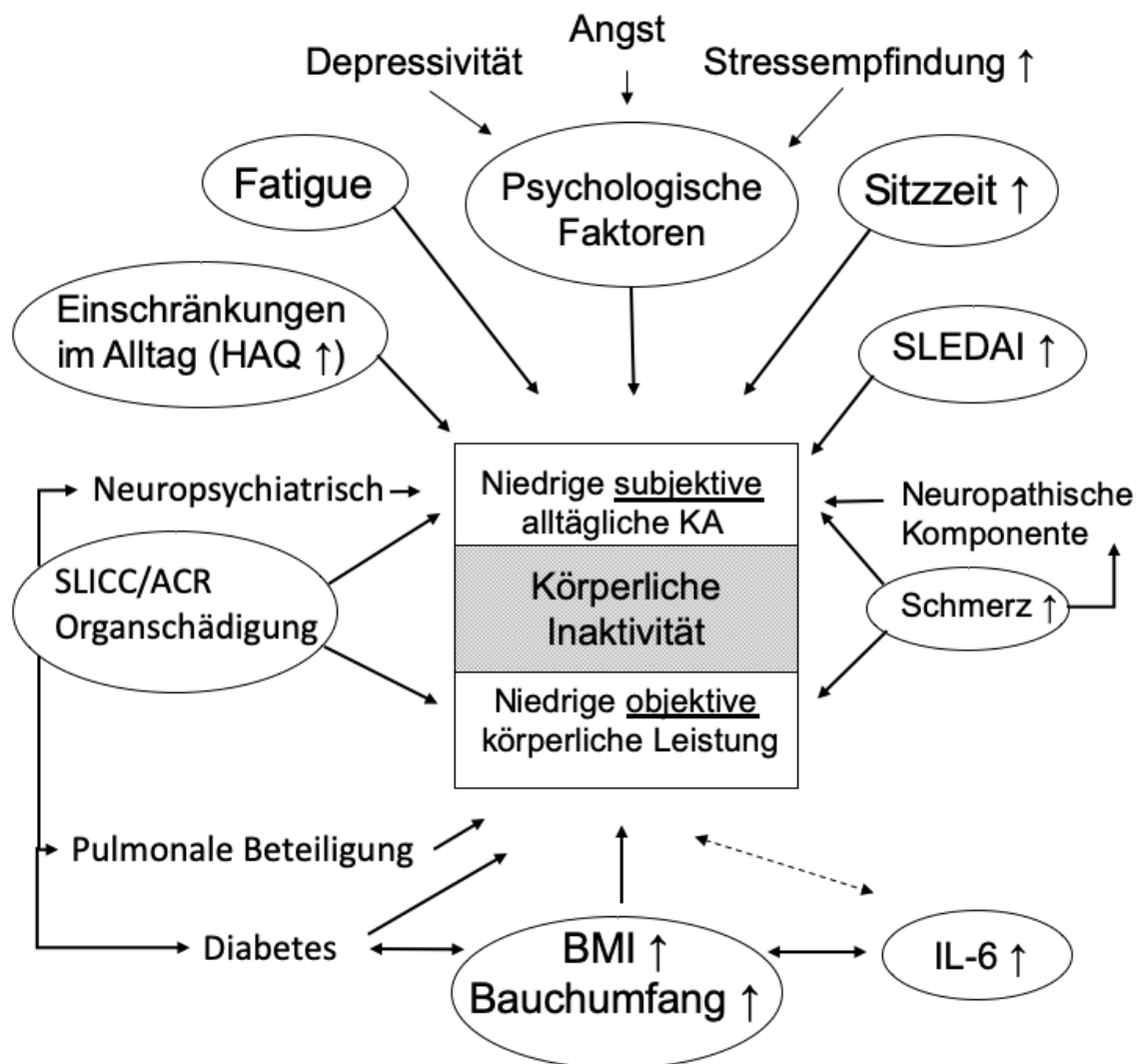
Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen, welche die Assoziation der KA mit Inflammationsparametern im Kontext von SLE untersucht hat. Man konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit für SLE-typische Verlaufsparemeter der Inflammation (C3- und C4-Komplement, ds-DNA, ANA-Titer) nachweisen. Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Hypothese, dass KA in einer SLE-Kohorte eine hemmende Auswirkung auf die Parameter der systemisch niedriggradigen Entzündung (CRP und IL-6) aufweist. In Untersuchungen mit gesunden Probanden konnte man mehrmals einen Zusammenhang der subjektiv erfassten KA mit einer niedrigeren Konzentration von CRP und IL-6 feststellen (Fischer et al., 2007, Ford, 2002, Pischon et al., 2003). In Bezug auf die subjektiv erfasste KA konnte man in unserer Studie lediglich eine tendenziell höhere Konzentration von CRP bei Patienten mit jeweils niedrigerem Aktivitätsniveau beobachten, allerdings erreichte die Tendenz keine statistische Signifikanz. Das Fehlen der statistischen Korrelation kann möglicherweise durch die im Kapitel 4.4 bereits vermuteten Fehleinschätzung der eigenen KA bedingt sein. Ein anderer möglicher Grund lässt sich bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse der Gruppeneinteilung und der Risikoanalyse für reduzierte KA feststellen, nämlich das Fehlen der statistischen Signifikanz mit Parametern der Körperzusammensetzung. Im Kontrast dazu, wie die Übersichtsarbeit von *Lavie et al.* zeigt, wies die absolute Mehrheit der Studien mit gesunden Probanden eine Assoziation der KA nicht nur mit Entzündungsmarkern, aber auch mit BMI und Adipositas auf (Lavie et al., 2011).

Die von uns beobachtete Assoziation einer schlechteren objektiv gemessenen Gehleistung mit einem höheren IL-6-Serumspiegel steht im Einklang mit dem Ergebnis aus der gesunden Probandenkohorte (Blain et al., 2011). In unserer Untersuchung wies allerdings die Assoziation von Parametern der Körperzusammensetzung eine tendenziell höhere statistische Signifikanz als eine verminderte Gehleistung auf (s. Kapitel 3.6.2, Ergebnisse der Risikoanalyse). Außerdem war der Einfluss eines größeren Bauchumfangs unter allen das Risiko vergrößernden Faktoren am stärksten (absolute Risikovergrößerung um 57,4 %; 35,2–79,5; 95 %-KI). Diese Daten sind ein möglicher Hinweis darauf, dass Gewichtsreduktionsprogramme ein größeres therapeutisches Potenzial in Bezug auf das Zytokinenmilieu bei SLE-Patienten haben können. Zukünftige

interventionelle Studien sollten versuchen, die Effekte der KA und Gewichtsreduktionsprogrammen voneinander zu trennen und daraus eine bessere Therapieempfehlung für die klinische Praxis abzuleiten.

### Allgemeine und klinische Bedeutung der Ergebnisse

Die wechselseitige Beziehung der oben diskutierten Assoziationen lässt sich durch die folgende Abbildung 32 grafisch zusammenfassen.



**Abbildung 32: Signifikante Zusammenhänge mit körperlicher Inaktivität bei SLE-Patienten**

Folgende bemerkenswerten Punkte lassen sich aus der Betrachtung der zusammenfassenden Abbildung ableiten:

1. Ein unterschiedliches Spektrum der statistisch signifikanten Assoziationen lässt sich für eine niedrige subjektive alltägliche KA gegenüber der niedrigen objektiven körperlichen Leistung feststellen. Niedrigere objektive körperliche Leistung war überwiegend mit objektiv

eruierten Faktoren (pulmonale Beteiligung, Diabetes, BMI, Bauchumfang und IL-6-Konzentration) assoziiert. Ein Zusammenhang mit psychologischen Faktoren (depressive Verstimmung gemessen mit BDI-II, Angstempfindung anhand STAI-S und -T, Wahrnehmung von Stress in PSQ-30) oder Fatigue-Symptomen (FACIT-Fatigue und MFI-Skalen) ließ sich nicht feststellen. Niedrigere subjektive alltägliche KA war demgegenüber zum Großteil mit obengenannten psychologischen Faktoren assoziiert. Außerdem ließ sich aus dem gesamten Spektrum der Organschädigungen eine neuropsychiatrische Beteiligung statistisch hervorheben, die ihrerseits wiederum für eine Assoziation mit Angst- und Depressionssymptomen bekannt ist (Kivity et al., 2015). In dieser Konstellation wäre es denkbar, dass depressive Verstimmung, höhere Angstempfindung und Wahrnehmung von Stress sowie Fatigue-Symptome nicht nur die Motivation für die KA beeinflussen konnten (Mancuso et al., 2011), aber auch den Grad der Subjektivität bei der Einschätzung der eigenen KA vergrößert haben. Für zukünftigen Studien wäre es daher wünschenswert mit einem objektiven Verfahren (z. B. Schrittzähler, Beschleunigungssensoren oder Herzfrequenzmonitore) die Messung der alltäglichen KA bei SLE-Patienten zu ergänzen.

2. Wechselseitige Assoziationen zwischen reduzierter körperlicher Leistung, dem IL-6-Spiegel und der Körperzusammensetzung ließen sich in Form eines Dreieckes in der Abbildung 32 darstellen. Das Risiko für eine erhöhte IL-6-Konzentration im Falle von höheren Körperparametern ist allerdings statistisch signifikant und stärker als im Falle der reduzierten KA (s. Kapitel 3.6.2, Ergebnisse der Risikoanalyse). Dies lässt die Assoziation zwischen erhöhten IL-6-Konzentrationen und reduzierter körperlicher Leistung zunächst als einen statistischen und möglicherweise nicht kausalen Zusammenhang interpretieren. Letztendlich ist eine definitive Aussage über die Kausalität im Rahmen des vorliegenden Studiendesigns nicht möglich. Zukünftige interventionelle Studien werden noch zeigen, ob KA isoliert von Körperparametern auch einen positiven Effekt auf das Zytokinenmilieu bei SLE-Patienten hat. Schon die in der vorliegenden Arbeit entdeckten Assoziationen der niedrigeren körperlichen Leistung mit Körperparametern (höherem BMI und Bauchumfang) zeigen einen erfolgsversprechenden Angriffspunkt, um die Mobilität der SLE-Patienten zu verbessern, da diese Parameter im Gegensatz zu eingetretenen Organschäden durch entsprechende Gewichtsreduktionsprogramme potenziell beeinflussbar sind. Eine Verbesserung der KA ist sowohl bei übergewichtigen als auch bei adipösen Patienten zu erwarten, welche 23,2 % bzw. 27,3 % der Studienpopulation ausmachten. Der Anteil der Adipösen liegt dabei über dem durchschnittlichen Wert für die deutsche Bevölkerung, was die Notwendigkeit eines Screenings für Körperparameter im klinischen Alltag betont (Schienkiewitz et al., 2017).

## 5. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Körperliche Aktivität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses

eingereicht von:

Lev Lipovski

Angefertigt an der Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Abteilung Rheumatologie

betreut von:

PD Dr. med. Olga Seifert, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Abteilung Rheumatologie

Juli 2020

Obwohl körperliche Aktivität eine oft empfohlene Therapiemaßnahme gegen begleitende Symptome von chronischen Erkrankungen ist, existieren zur Zeit nur wenige Daten über die körperliche Aktivität im Kontext des systemischen Lupus erythematoses (SLE). Charakteristisch für den SLE sind u. a. diverse unspezifische Symptome, welche auch ein Risiko für reduzierte körperliche Betätigung darstellen. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass regelmäßige und adäquate Bewegung den unspezifischen Allgemeinsymptomen entgegenwirken kann. Darüber hinaus mehren sich seit Jahren Daten, dass physische Aktivität einen Einfluss auf Inflammationsparameter hat, womit hier eine noch näher zu untersuchende Verbindung zu der Pathogenese des SLE besteht.

In einer prospektiven klinischen Querschnittstudie im Patientenkollektiv mit SLE wurden potenzielle Einflussfaktoren auf die physische Aktivität untersucht. Zu diesem Zweck wurden folgende objektive klinische Parameter erhoben: Krankheitsaktivität (SLEDAI-Score), chronische Krankheitsschäden (SLICC/ACR Damage Index), Parameter der Körperzusammensetzung und erkrankungstypische Laborwerte. Die körperliche Leistung wurde mittels 2- und 6-Minuten-Gehtests gemessen. Außerdem wurden subjektive Faktoren wie Lebensqualität, psychologische Auffälligkeiten, Schmerzempfindung und Fatigue-Symptomatik mittels standardisierten Fragebogen erfasst. Zusätzlich wurden die Aussagen bezüglich genereller und krankheitsspezifischer Hürden für körperliche Aktivität auf einer Skala von 0 bis 10 (selbsterstellter Fragebogen) bewertet. Der Umfang der alltäglichen körperlichen Betätigung wurde durch den IPAQ-Fragebogen untersucht. Außerdem wurde

die Konzentration von IL-6 im Serum bestimmt sowie andere Inflammationsparameter aus den Krankenakten erhoben. Folgenden Aufgaben- und Fragestellungen wurden in der vorliegenden Arbeit nachgegangen:

1. Wie stark ist die objektiv gemessene körperliche Leistung? Wie hoch ist die subjektiv erfasste, alltägliche körperliche Aktivität von SLE-Patienten?

Die Mehrheit der Teilnehmenden zeigte ein Unterschreiten von normativen Referenzwerten in den 2- und 6-minütigen Gehtests (80,8 % bzw. 78,1 % der Teilnehmer). Die mittlere zurückgelegte Strecke betrug  $166,85 \pm 33,29$  bzw.  $491,59 \pm 68,08$  m.

52,5 % gaben an, Sport regelmäßig zu treiben. 51,5 % der Probanden erfüllten laut dem IPAQ-Fragebogen die Kriterien für eine hohe körperliche Aktivität innerhalb der letzten sieben Tage. Weitere 36,4 % konnten als ausreichend aktiv bezeichnet werden. Im Kontrast zu den leistungsbezogenen Tests haben nur 12,1 % der Patienten die Bewegungsempfehlungen für gesunde Erwachsene sowie für Erwachsene mit einer chronischen Erkrankung nicht erfüllt ( $< 600$  MET-Minuten/Woche) und wurden als nicht ausreichend aktiv bezeichnet. Interessanterweise konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Umfang der berichteten alltäglichen körperlichen Aktivität und der objektiven körperlichen Leistung feststellen.

2. Charakterisierung des zu untersuchenden Patientenkollektivs in Hinsicht auf potentielle Risiken für reduzierte körperliche Aktivität.

Die Daten von 99 SLE-Patienten wurden erfasst. Der mittlere SLEDAI-Wert lag bei  $4,00 \pm 4,20$  Punkten, was einer niedrigen Krankheitsaktivität entspricht. Dabei waren 25,3 % im Zustand der hohen Krankheitsaktivität (SLEDAI  $> 4$ ). Der mittlere Index für irreversible Organschäden (SLICC-ACR DI) lag bei  $1,65 \pm 1,55$  Punkten. 44,4 % hatten eine stärkere Einschränkung in alltäglichen Funktionsbereichen (HAQ  $\geq 0,5$ ) als bei den für die Allgemeinbevölkerung ermittelten Werten. 85,9 % erlebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen aktuellen Schmerz (NRS  $> 0$ ). 54,5 % Patienten wiesen eine depressive Symptomatik (BDI-II  $\geq 9$ ) unterschiedlicher Ausprägung auf. Charakteristisch für das Patientenkollektiv war auch eine hohe Prävalenz von ausgeprägten Fatigue-Symptomen (57,6 % mit FACIT-Fatigue  $< 39$ ). Nach der subjektiven Einschätzung der Patienten waren „ein Lupus-Schub“, „Müdigkeit“ und „Gelenkbeschwerden“ die führenden SLE-bedingten Einschränkungen für physische Aktivität. Außerdem wurde der Grund „Motivationsmangel“ signifikant höher als andere generelle Lupus-unabhängige Faktoren bewertet. Der mittlere Body-Mass-Index lag

bei  $27,17 \pm 7,26 \text{ kg/m}^2$ , was einer Präadipositas entspricht, dabei hatten 27,3 % Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

### 3. Welche Faktoren stehen in Zusammenhang mit einer berichteten alltäglichen körperlichen Aktivität und welche mit einer objektiven körperlichen Leistung?

Der Umfang der subjektiv erfassten alltäglichen Aktivität korrelierte zum Großteil mit subjektiv erhobenen Angaben und nur folgende objektive Parameter waren mit einer niedrigeren berichteten körperlichen Aktivität assoziiert: neuropsychiatrische Schäden im SLICC/ACR Damage Index ( $p = 0,0038$ ) und höhere Krankheitsaktivität ( $\text{SLEDAI} > 4$ ,  $p = 0,0353$ ). Folgende subjektive Parameter zeigten eine signifikante ( $p < 0,035$ ) Korrelation: lebensstilbezogenen Faktoren (Sitzzeit am Tag, Vorhandensein einer Lieblingssportart), Funktionseinschränkung der alltäglichen Tätigkeiten gemessen mit HAQ-DI, reduzierte Lebensqualität für körperliche Funktionsfähigkeit und Vitalität (SF-36-Fragebogen), Fatigue-Symptome (FACIT-Fatigue, MFI geistige Fatigue) und erhöhte Schmerzempfindung (Stärkster Schmerz der 4 Wochen auf VAS) sowie neuropathische Schmerzkomponenten ( $\text{PainDETECT} > 19$ ), psychologische Auffälligkeiten (Wahrnehmung von Stress in PSQ-30; erhöhte Angstempfindung anhand STAI-S und -T; depressive Verstimmung gemessen mit BDI-II).

Ein Unterschreiten normativer Referenzwerte eines leistungsbezogenen Gehtestes korrelierte vor allem mit objektiven klinischen Parametern: SLICC/ACR Damage Index ( $p = 0,0066$ ), pulmonale Beteiligung ( $p = 0,0074$ ), Diabetes mellitus ( $p = 0,0121$ ), höherer BMI ( $p = 0,0152$ ). Nur folgende subjektiv erhobenen Parametern korrelierten mit der Geheleistung: Lebensqualität-Skalen (SF-36) für körperliche Funktionsfähigkeit ( $p = 0,0144$ ) und allgemeinen Gesundheitszustand ( $p = 0,0294$ ). Außerdem aktueller Schmerz ( $\text{NRS} \geq 3$ ) wurde als Risikofaktor für schlechtere Geheleistung identifiziert ( $p = 0,0037$ ). Interessanterweise konnte man für beide Gehteste keine statistische Assoziation mit Fatigue-Symptomen und psychologischen Skalen (BDI-II, PSQ-30, STAI-S und -T) feststellen.

### 4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen körperlichen Aktivität und Entzündungsparametern bei SLE-Patienten?

Der Umfang der subjektiv erfassten körperlichen Aktivität zeigte keine statistisch signifikante Assoziation mit der Serumkonzentrationen der Entzündungsparameter (CRP, C3- und C4-Komplement, ds-DNA sowie ANA-Titer). Jedoch waren Patienten, die die normativen Referenzwerte bei den 2- und 6-Minuten-Gehtests in größerem Umfang unterschritten, durch einen höheren IL-6-Spiegel ( $p = 0,0250$  bzw.  $0,0196$ ) unabhängig von Krankheitsaktivität im

SLEDAI und abhängig von metabolischen Parametern (BMI und Bauchumfang) gekennzeichnet.

Ein höheres subjektives Niveau der körperlichen Aktivität ist mit besserer Lebensqualität und besseren psychologischen Skalen für Depressivität, Angst- und Stressempfindung bei SLE-Patienten assoziiert. Bei einem relativ hohen subjektiven Niveau der körperlichen Aktivität konnte jedoch eine relativ niedrige objektive körperliche Leistung in unserem Patientenkollektiv beobachtet werden. Die Diskrepanz zwischen subjektiv berichteter körperlichen Aktivität und objektiv gemessener körperlicher Leistung sowie ein unterschiedliches Spektrum der statistischen Assoziationen lässt die Anfälligkeit für eine Fehleinschätzung der eigenen körperlichen Aktivität in unserem SLE-Kollektiv vermuten, woraus eine Empfehlung für die Ergänzung der Messung von alltäglicher körperlichen Aktivität mit einem objektiven Messverfahren für zukünftige Studien folgt. Eine signifikante Assoziation zwischen überwiegend niedriger körperlichen Leistung und dem Faktor Adipositas deckt ein klinisch relevantes Problem in der Versorgung der SLE-Patienten auf und zeigt gleichzeitig einen erfolgversprechenden Angriffspunkt mit zu erwartender positiver Auswirkung auf das Zytokinenmilieu bei SLE-Patienten. Schließlich sollten die zukünftigen interventionellen Studien noch zeigen, ob die körperliche Aktivität isoliert von den Körperparameter auch einen positiven Effekt auf das Zytokinenmilieu bei SLE-Patienten hat.

## Literaturverzeichnis

- ABU-OMAR, K., RÜTTEN, A. & ROBINE, J.-M. 2004. Self-rated health and physical activity in the European Union. *Sozial- und Präventivmedizin/Social and Preventive Medicine*, 49, 235–242.
- AINSWORTH, B. E., HASKELL, W. L., WHITT, M. C., IRWIN, M. L., SWARTZ, A. M., STRATH, S. J., O'BRIEN, W. L., BASSETT, D. R., JR., SCHMITZ, K. H., EMPLAINCOURT, P. O., JACOBS, D. R., JR. & LEON, A. S. 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 498–504.
- ALARCON-SEGOVIA, D., ALARCON-RIQUELME, M. E., CARDIEL, M. H., CAEIRO, F., MASSARDO, L., VILLA, A. R. & PONS-ESTEL, B. A. 2005. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*, 52, 1138–47.
- ALMEIDA, V. P., FERREIRA, A. S., GUIMARAES, F. S., PAPATHANASIOU, J. & LOPES, A. J. 2019. Predictive models for the six-minute walk test considering the walking course and physical activity level. *Eur J Phys Rehabil Med*.
- ANDREISSY BREDÁ, C., FÉLIX RODACKI, A. L., LEITE, N., HOMANN, D., MEIRA GOES, S. & FACCO STEFANELLO, J. M. 2013. Physical activity level and physical performance in the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 53, 276–281.
- ANDREWS, J. S., TRUPIN, L., HOUGH, C. L., DAIKH, D. I., YELIN, E. H. & KATZ, P. P. 2017. Serum biomarkers of inflammation and muscle strength among women with systemic lupus erythematosus. *Cytokine*, 90, 109–112.
- ARINGER, M., COSTENBADER, K., DAIKH, D., BRINKS, R., MOSCA, M., RAMSEY-GOLDMAN, R., SMOLEN, J. S., WOFSY, D., BOUMPAS, D. T., KAMEN, D. L., JAYNE, D., CERVERA, R., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DIAMOND, B., GLADMAN, D. D., HAHN, B., HIEPE, F., JACOBSEN, S., KHANNA, D., LERSTRØM, K., MASSAROTTI, E., MCCUNE, J., RUIZ-IRASTORZA, G., SANCHEZ-GUERRERO, J., SCHNEIDER, M., UROWITZ, M., BERTSIAS, G., HOYER, B. F., LEUCHTEN, N., TANI, C., TEDESCHI, S. K., TOUMA, Z., SCHMAJUK, G., ANIC, B., ASSAN, F., CHAN, T. M., CLARKE, A. E., CROW, M. K., CZIRJÁK, L., DORIA, A., GRANINGER, W., HALDA-KISS, B., HASNI, S., IZMIRLY, P. M., JUNG, M., KUMÁNOVICS, G., MARIETTE, X., PADJEN, I., PEGO-REIGOSA, J. M., ROMERO-DIAZ, J., RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ, Í., SEROR, R., STUMMVOLL, G. H., TANAKA, Y., TEKTONIDOU, M. G., VASCONCELOS, C., VITAL, E. M., WALLACE, D. J., YAVUZ, S., MERONI, P. L., FRITZLER, M. J., NADEN, R., DÖRNER, T. & JOHNSON, S. R. 2019. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71, 1400–1412.
- ARINGER, M. & EDMUND, R. 2016. Lupus erythematoses—Update 2016. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141, 1785–1788.
- ARINGER, M. & VOLL, R. E. 2016. Lupus erythematoses—Update 2016. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141, 1785–1788.
- ATS 2002. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 111–117.
- BACCALA, R., HOEBE, K., KONO, D. H., BEUTLER, B. & THEOFILOPOULOS, A. N. 2007. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med*, 13, 543–51.
- BAI, R., LIU, S., ZHAO, Y., CHENG, Y., LI, S., LAI, A., XIE, Z., XU, X., LU, Z. & XU, J. 2016. Depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus patients without major neuropsychiatric manifestations. *Journal of immunology research*, 2016.
- BARNES, J. N., NUALNIM, N., SUGAWARA, J., SOMMERLAD, S. M., RENZI, C. P. & TANAKA, H. 2011. Arterial stiffening, wave reflection, and inflammation in habitually exercising systemic lupus erythematosus patients. *Am J Hypertens*, 24, 1194–200.



- BASLUND, B., LYNGBERG, K., ANDERSEN, V., HALKJAER KRISTENSEN, J., HANSEN, M., KLOKKER, M. & PEDERSEN, B. K. 1993. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* (1985), 75, 1691–5.
- BEARNE, L. M., SCOTT, D. L. & HURLEY, M. V. 2002. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology (Oxford)*, 41, 157–66.
- BEN SAAD, H., PREFAUT, C., TABKA, Z., HADJ MTIR, A., CHEMIT, M., HASSAOUNE, R., BEN ABID, T., ZARA, K., MERCIER, G., ZBIDI, A. & HAYOT, M. 2009. 6-Minute walk distance in healthy North Africans older than 40 years: Influence of parity. *Respiratory Medicine*, 103, 74–84.
- BENATTI, F. B. & PEDERSEN, B. K. 2015. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*, 11, 86–97.
- BERTSIAS, G., CERVERA, R. & BOUMPAS, D. T. 2012. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. Geneva, Switzerland: European League Against Rheumatism.
- BERTSIAS, G., IOANNIDIS, J. P., BOLETIS, J., BOMBARDIERI, S., CERVERA, R., DOSTAL, C., FONT, J., GILBOE, I. M., HOUSSIAU, F., HUIZINGA, T., ISENBERG, D., KALLENBERG, C. G., KHAMASHTA, M., PIETTE, J. C., SCHNEIDER, M., SMOLEN, J., STURFELT, G., TINCANI, A., VAN VOLLENHOVEN, R., GORDON, C. & BOUMPAS, D. T. 2008. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 67, 195–205.
- BISHWAJIT, G., O'LEARY, D. P., GHOSH, S., YAYA, S., SHANGFENG, T. & FENG, Z. 2017. Physical inactivity and self-reported depression among middle-and older-aged population in South Asia: world health survey. *BMC geriatrics*, 17, 100.
- BJÖRK, M., DAHLSTRÖM, Ö., WETTERÖ, J. & SJÖWALL, C. 2015. Quality of life and acquired organ damage are intimately related to activity limitations in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16, 188.
- BLAIN, H., JAUSSENT, A., BÉZIAT, S., DUPUY, A.-M., BERNARD, P., MARIANO-GOULART, D., CRISTOL, J., SULTAN, C. & PICOT, M.-C. 2011. Low serum IL-6 is associated with high 6-minute walking performance in asymptomatic women aged 20 to 70 years. *Experimental gerontology*, 47, 143–8.
- BLOCK, S. R., WINFIELD, J. B., LOCKSHIN, M. D., D'ANGELO, W. A., WEKSLER, M. E., FOTINO, M. & CHRISTIAN, C. L. 1975. Proceedings: Twin studies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis and rheumatism*, 18, 285.
- BOHANNON, R. W. 2017. Normative reference values for the two-minute walk test derived by meta-analysis. *Journal of physical therapy science*, 29, 2224–2227.
- BOHANNON, R. W., BUBELA, D., MAGASI, S., MCCREATH, H., WANG, Y.-C., REUBEN, D., RYMER, W. Z. & GERSHON, R. 2014. Comparison of walking performance over the first 2 minutes and the full 6 minutes of the Six-Minute Walk Test. *BMC Research Notes*, 7, 269.
- BOHANNON, R. W., WANG, Y.-C. & GERSHON, R. C. 2015. Two-minute walk test performance by adults 18 to 85 years: normative values, reliability, and responsiveness. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96, 472–477.
- BOSTRÖM, C., RUSS, F., ERIKSSON, F., PETTERSSON, S., GUNNARSSON, I. & SVENUNGSSON, E. 2017. Physical activity and inactivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 162–162.
- BOUMPAS, D. T., BERTSIAS, G. K. & FANOURIKIS, A. 2018. 2008–2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 77, 1547–1548.
- BRINKS, R., FISCHER-BETZ, R., SANDER, O., RICHTER, J. G., CHEHAB, G. & SCHNEIDER, M. 2014. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*, 23, 1407–1411.

- BRUCE, B. & FRIES, J. F. 2003a. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of Rheumatology*, 30, 167–178.
- BRUCE, B. & FRIES, J. F. 2003b. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*, 1, 20–20.
- BULLINGER, M. & KIRCHBERGER, I. 1998. *SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand; Handanweisung*, Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- BULLINGER, M., KIRCHBERGER, I. & WARE, J. 1995. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health*, 3, 21.
- BUSKILA, D., PRESS, J. & ABU-SHAKRA, M. 2003. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 25, 25–28.
- BUTLAND, R. J., PANG, J., GROSS, E. R., WOODCOCK, A. A. & GEDDES, D. M. 1982. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 284, 1607–1608.
- CARDOSO, C. R., SIGNORELLI, F. V., PAPI, J. A. & SALLES, G. F. 2008. Prevalence and factors associated with dyslipoproteinemias in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int*, 28, 323–7.
- CARVALHO, M. R. P. D., SATO, E. I., TEBEXRENI, A. S., HEIDECHEER, R. T. C., SCHENKMAN, S. & NETO, T. L. B. 2005. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 53, 838–844.
- COLBERT, L. H., VISSER, M., SIMONSICK, E. M., TRACY, R. P., NEWMAN, A. B., KRITCHEVSKY, S. B., PAHOR, M., TAAFFE, D. R., BRACH, J. & RUBIN, S. 2004. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 1098–1104.
- COMMITTEE, I. R. 2005. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. [Online]. Available: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. [Accessed 01.01.2020].
- CONNELLY, D. M., THOMAS, B. K., CLIFFE, S. J., PERRY, W. M. & SMITH, R. E. 2009. Clinical utility of the 2-minute walk test for older adults living in long-term care. *Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada*, 61, 78–87.
- COOPER, K. H. 1968. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *Jama*, 203, 201–204.
- CUNNINGHAM, M. & GILKESON, G. 2011. Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40, 66–73.
- DA SILVA, A. E., DOS REIS-NETO, E. T., DA SILVA, N. P. & SATO, E. I. 2013. The effect of acute physical exercise on cytokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 22, 1479–83.
- DANCHENKO, N., SATIA, J. A. & ANTHONY, M. S. 2006. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15, 308–18.
- DEAN, G., TYRRELL-PRICE, J., CRAWLEY, E. & ISENBERG, D. 2000. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59, 243–251.
- DEAPEN, D., ESCALANTE, A., WEINRIB, L., HORWITZ, D., BACHMAN, B., ROY-BURMAN, P., WALKER, A. & MACK, T. M. 1992. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 35, 311–318.
- DIMA, A., JURCUT, C., BALANESCU, P., BALANESCU, E., BADEA, C., CARAIOLA, S., MILER, I., RAMBA, D., IONESCU, R. & BAICUS, C. 2017. Clinical significance of serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 39, 1–6.
- DOURADO, V. Z. 2011. Reference equations for the 6-minute walk test in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol*.

- DUNCAN, G. E., SYDEMAN, S. J., PERRI, M. G., LIMACHER, M. C. & MARTIN, A. D. 2001. Can sedentary adults accurately recall the intensity of their physical activity? *Preventive Medicine*, 33, 18–26.
- EKELUND, U., STEENE-JOHANNESSEN, J., BROWN, W. J., FAGERLAND, M. W., OWEN, N., POWELL, K. E., BAUMAN, A. & LEE, I. M. 2016. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*, 388, 1302–10.
- FACIT MEASUREMENT SYSTEM. 2010. *Scoring & interpretation materials* [Online]. Available: <https://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> [Accessed 01.01.2020].
- FELLER, S., BOEING, H. & PISCHON, T. 2010. Body-mass-Index, Taillenumfang und Risiko für Diabetes mellitus Typ 2. *Dtsch Arztebl International*, 107, 470–476.
- FERNANDO, M. M. A. & ISENBERG, D. A. 2005. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 524–527.
- FIDLER, L., KEEN, K. J., TOUMA, Z. & MITTOO, S. 2016. Impact of pulmonary disease on patient-reported outcomes and patient-performed functional testing in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25, 1004–11.
- FINGER, J. D., GISLE, L., MIMILIDIS, H., SANTOS-HOEVENER, C., KRUUSMAA, E. K., MATSI, A., OJA, L., BALARAJAN, M., GRAY, M., KRATZ, A. L. & LANGE, C. 2015. How well do physical activity questions perform? A European cognitive testing study. *Archives of public health = Archives belges de sante publique*, 73, 57–57.
- FISCHER, C. P., BERNTSEN, A., PERSTRUP, L. B., ESKILDSEN, P. & PEDERSEN, B. K. 2007. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*, 17, 580–7.
- FISCHER-BETZ, R., HERZER, P. & SCHNEIDER, M. 2005. Systemischer Lupus erythematosus. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 130, 2451–2458.
- FLIEGE, H., ROSE, M., ARCK, P., LEVENSTEIN, S. & KLAPP, B. F. 2001. Validierung des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*, 47, 142–152.
- FONSECA, R., BERNARDES, M., TERROSO, G., DE SOUSA, M. & FIGUEIREDO-BRAGA, M. 2014. Silent burdens in disease: fatigue and depression in SLE. *Autoimmune diseases*, 2014.
- FORD, E. S. 2002. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*, 13, 561–568.
- FRANKLYN, K., LAU, C. S., NAVARRA, S. V., LOUTHRENOO, W., LATEEF, A., HAMIJOYO, L., WAHONO, C. S., CHEN, S. L., JIN, O., MORTON, S., HOI, A., HUQ, M., NIKPOUR, M. & MORAND, E. F. 2016. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*, 75, 1615–21.
- FREYNHAGEN, R., BARON, R., GOCKEL, U. & TOLLE, T. R. 2006. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 22, 1911–20.
- GAEDE-ILLIG, C., ZACHARIAE, S., MENZEL, C. & ALFERMANN, D. 2014. Körperliche Aktivität erfassen – ein Vergleich vom IPAQ-SF und dem SenseWear Pro Armband. *German Journal of Sports Medicine/Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 65.
- GAVILAN-CARRERA, B., GARCIA DA SILVA, J., VARGAS-HITOS, J. A., SABIO, J. M., MORILLAS-DELAGUNO, P., RIOS-FERNANDEZ, R., DELGADO-FERNANDEZ, M. & SORIANO-MALDONADO, A. 2019. Association of physical fitness components and health-related quality of life in women with systemic lupus erythematosus with mild disease activity. *PLoS One*, 14, e0212436.
- GEIDL, W., ABU-OMAR, K., MESSING, S., HARTUNG, V., RÜTTEN, A. & PFEIFER, K. 2019. Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung: ältere Erwachsene und Erwachsene mit einer chronischen Erkrankung. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 44, 99–104.
- GIBBONS, W. J., FRUCHTER, N., SLOAN, S. & LEVY, R. D. 2001. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil*, 21, 87–93.

- GLADMAN, D., GINZLER, E., GOLDSMITH, C., FORTIN, P., LIANG, M., SANCHEZ-GUERRERO, J., UROWITZ, M., BACON, P., BOMBARDIERI, S., HANLY, J., JONES, J., HAY, E., SYMMONS, D., ISENBERG, D., KALUNION, K., MADDISON, P., NIVED, O., STURFELT, G., PETRI, M., RICHTER, M., SNAITH, M. & ZOMA, A. 1996. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 39, 363–369.
- GLADMAN, D. D., UROWITZ, M. B., GOLDSMITH, C. H., FORTIN, P., GINZLER, E., GORDON, C., HANLY, J. G., ISENBERG, D. A., KALUNIAN, K., NIVED, O., PETRI, M., SANCHEZ-GUERRERO, J., SNAITH, M. & STURFELT, G. 1997. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40, 809–13.
- GORDON, C., AMISSAH-ARTHUR, M. B., GAYED, M., BROWN, S., BRUCE, I. N., D'CRUZ, D., EMPSON, B., GRIFFITHS, B., JAYNE, D., KHAMASHTA, M., LIGHTSTONE, L., NORTON, P., NORTON, Y., SCHREIBER, K. & ISENBERG, D. 2018. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*, 57, e1–e45.
- GRENNAN, D. M., PARFITT, A., MANOLIOS, N., HUANG, Q., HYLAND, V., DUNCKLEY, H., DORAN, T., GATENBY, P. & BADCOCK, C. 1997. Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Disease markers*, 13, 93–98.
- GRIFFITHS, B., MOSCA, M. & GORDON, C. 2005. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 19, 685–708.
- GRONDAL, G., GUNNARSSON, I., RONNELID, J., ROGBERG, S., KLARESKOG, L. & LUNDBERG, I. 2000. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 18, 565–70.
- HAHN, B. H. 2009. Systemischer Lupus erythematosus. In: FAUCI, A. S., E. BRAUNWALD, KASPER, D. L., HAUSER, S., LONGO, D., JAMESON, J. L. & LOSCALZO, J. (eds.) *Harrisons Innere Medizin*. 17. Aufl., So.-Ausg. Lehmanns Media ed. Berlin: ABW-Wiss.-Verl. [u. a.].
- HAHN, B. H. 2015. Systemic Lupus Erythematosus. In: KASPER, D. L., FAUCI, A. S., HAUSER, S., LONGO, D., JAMESON, J. L. & LOSCALZO, J. (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2)*. 19 ed.: McGraw-Hill Education.
- HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, V., FERRAZ-AMARO, I. & DÍAZ-GONZÁLEZ, F. 2013. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*, 53, 722–731.
- HOCHBERG, M. C. 1997. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40, 1725.
- ITTAH, M., MICELI-RICHARD, C., ERIC GOTTENBERG, J., LAVIE, F., LAZURE, T., BA, N., SELLAM, J., LEPAJOLEC, C. & MARIETTE, X. 2006. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*, 8, R51.
- JÄCKEL, W. H. & GENTH, E. 2007. Fibromyalgie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 66, 579–590.
- JARA, L. J., IRIGOYEN, L., ORTIZ, M. J., ZAZUETA, B., BRAVO, G. & ESPINOZA, L. R. 1998. Prolactin and interleukin-6 in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 17, 110–4.
- KASPER, D., FAUCI, A., HAUSER, S., LONGO, D. & JAMESON, J. 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, New York, McGraw-Hill Education.
- KATZ, P., GREGORICH, S., YAZDANY, J., TRUPIN, L., JULIAN, L., YELIN, E. & CRISWELL, L. A. 2011. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 261–8.
- KENDALL, P. C., FINCH, A. J., JR., AUERBACH, S. M., HOOKE, J. F. & MIKULKA, P. J. 1976. The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol*, 44, 406–12.
- KIPEN, Y., STRAUSS, B. J. & MORAND, E. F. 1998. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 37, 514–9.

- KIVITY, S., AGMON-LEVIN, N., ZANDMAN-GODDARD, G., CHAPMAN, J. & SHOENFELD, Y. 2015. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC medicine*, 13, 43–43.
- KLATT, B., KRIPPNER, H. & TUFFS, A. 2003. *Der systemische Lupus erythematoses*, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V..
- KO, V., NAYLOR, J. M., HARRIS, I. A., CROSBIE, J. & YEO, A. E. T. 2013. The six-minute walk test is an excellent predictor of functional ambulation after total knee arthroplasty. *BMC musculoskeletal disorders*, 14, 145–145.
- KONERU, S., SHISHOV, M., WARE, A., FARHEY, Y., MONGEY, A. B., GRAHAM, T. B., PASSO, M. H., HOUK, J. L., HIGGINS, G. C. & BRUNNER, H. I. 2007. Effectively measuring adherence to medications for systemic lupus erythematosus in a clinical setting. *Arthritis Rheum*, 57, 1000–6.
- KOSAK, M. & SMITH, T. 2005. Comparison of the 2-, 6-, and 12-minute walk tests in patients with stroke. *J Rehabil Res Dev*, 42, 103–7.
- KRUG, S., JORDAN, S., MENSINK, G., MÜTERS, S., FINGER, J. & LAMPERT, T. 2013. Körperliche Aktivität. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- KUHN, A., ABERER, E., BARDE, C., FOELDVARI, I., HAUST, M. & IKING-KONERT, C. 2009. Leitlinien Kutaner Lupus Erythematosus (Entwicklungsstufe 1). *Dermatologische Qualitätssicherung: Leitlinien und Empfehlungen*. ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 214–257.
- KUHN, A., BONSMANN, G., ANDERS, H.-J., HERZER, P., TENBROCK, K. & SCHNEIDER, M. 2015a. The diagnosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl International*, 112, 423–32.
- LAHITA, R. G., BUCALA, R., BRADLOW, H. L. & FISHMAN, J. 1985. Determination of 16 alpha-hydroxysterone by radioimmunoassay in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 28, 1122–1127.
- LAVIE, C. J., CHURCH, T. S., MILANI, R. V. & EARNEST, C. P. 2011. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 31, 137–145.
- LEVENSTEIN, S., PRANTERA, C., VARVO, V., SCRIBANO, M. L., BERTO, E., LUZI, C. & ANDREOLI, A. 1993. Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *Journal of Psychosomatic Research*, 37, 19–32.
- LIEBERMAN, L. A. & TSOKOS, G. C. 2010. The IL-2 Defect in Systemic Lupus Erythematosus Disease has an expansive effect on host immunity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 6.
- LU, R., MUNROE, M. E., GUTHRIDGE, J. M., BEAN, K. M., FIFE, D. A., CHEN, H., SLIGHT-WEBB, S. R., KEITH, M. P., HARLEY, J. B. & JAMES, J. A. 2016. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *Journal of Autoimmunity*, 74, 182–193.
- MACEK, P., TEREK-DERSZNIAK, M., ZAK, M., BISKUP, M., CIEPIELA, P., KROL, H., SMOK-KALWAT, J. & GOZDZ, S. 2019. WHO recommendations on physical activity versus compliance rate within a specific urban population as assessed through IPAQ survey: a cross-sectional cohort study. *BMJ Open*, 9, e028334.
- MACERA, C. A., HOOTMAN, J. M. & SNIEZEK, J. E. 2003. Major public health benefits of physical activity. *Arthritis Care & Research*, 49, 122–128.
- MANCUSO, C., PERNA, M., SARGENT, A. & SALMON, J. 2011. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20, 231–242.
- MARGIOTTA, D. P. E., BASTA, F., DOLCINI, G., BATANI, V., LO VULLO, M., VERNUCCIO, A., NAVARINI, L. & AFELTRA, A. 2018. Physical activity and sedentary behavior in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLOS ONE*, 13, e0193728.
- MATSOS, M. 2014. *Lupus: The Essential Clinician's Guide* (2nd Edition). 41, 2335–2335.
- MELCHERS, I. 2005. Immunogenetics—HLA-association, molecular chaperones and "related" diseases. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 64, 402–407.

- METSIOS, G. S., STAVROPOULOS-KALINOGLIOU, A., TREHARNE, G. J., NEVILL, A. M., SANDOO, A., PANOULAS, V. F., TOMS, T. E., KOUTEDAKIS, Y. & KITAS, G. D. 2011. Disease activity and low physical activity associate with number of hospital admissions and length of hospitalisation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13, R108.
- MICHEL, B. 1997. Sports in patients with systemic inflammatory musculoskeletal diseases. *Der Orthopäde*, 26, 972–975.
- MOHAN, C. & PUTTERMAN, C. 2015. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 11, 329–41.
- MOK, C. C., KWOK, C. L., HO, L. Y., CHAN, P. T. & YIP, S. F. 2011. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*, 63, 1182–9.
- MOK, C. C. & LAU, C. S. 2003. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*, 56, 481–490.
- MÜLLER, C., WINTER, C. & ROSENBAUM, D. 2010. Aktuelle objektive Messverfahren zur Erfassung körperlicher Aktivität im Vergleich zu subjektiven Erhebungsmethoden. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 61, 11.
- MUNROE, M. E., LU, R., ZHAO, Y. D., FIFE, D. A., ROBERTSON, J. M., GUTHRIDGE, J. M., NIEWOLD, T. B., TSOKOS, G. C., KEITH, M. P., HARLEY, J. B. & JAMES, J. A. 2016. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Annals of the Rheumatic Diseases*.
- NELSON, P., RYLANCE, P., RODEN, D., TRELA, M. & TUGNET, N. 2014. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23, 596–605.
- NIMMO, M., LEGGATE, M., VIANA, J. & KING, J. 2013. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15, 51–60.
- O'DWYER, T., DURCAN, L. & WILSON, F. 2017. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 47, 204–215.
- OHL, K. & TENBROCK, K. 2016. Regulatorische T-Zellen beim systemischen Lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 75, 253–264.
- ORLOV AV, R. O., BOYARINOVA MA, DEMCHENKO EA, KONRADI AO 2016. Physical activity — history and development of methodology and guidelines. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*, 22.
- PERANDINI, L. A., SALES-DE-OLIVEIRA, D., MELLO, S., CAMARA, N. O., BENATTI, F. B., LIMA, F. R., BORBA, E., BONFA, E., ROSCHEL, H., SA-PINTO, A. L. & GUALANO, B. 2015. Inflammatory cytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus. *Exerc Immunol Rev*, 21, 174–85.
- PERANDINI, L. A., SALES-DE-OLIVEIRA, D., MELLO, S. B. V., CAMARA, N. O., BENATTI, F. B., LIMA, F. R., BORBA, E., BONFA, E., SA-PINTO, A. L., ROSCHEL, H. & GUALANO, B. 2014. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. *Journal of Applied Physiology*, 117, 639–647.
- PETRI, M., ORBAI, A.-M., ALARCÓN, G. S., GORDON, C., MERRILL, J. T., FORTIN, P. R., BRUCE, I. N., ISENBERG, D., WALLACE, D. J., NIVED, O., STURFELT, G., RAMSEY-GOLDMAN, R., BAE, S.-C., HANLY, J. G., SÁNCHEZ-GUERRERO, J., CLARKE, A., ARANOW, C., MANZI, S., UROWITZ, M., GLADMAN, D., KALUNIAN, K., COSTNER, M., WERTH, V. P., ZOMA, A., BERNATSKY, S., RUIZ-IRASTORZA, G., KHAMASHTA, M. A., JACOBSEN, S., BUYON, J. P., MADDISON, P., DOOLEY, M. A., VAN VOLLENHOVEN, R. F., GINZLER, E., STOLL, T., PESCHKEN, C., JORIZZO, J. L., CALLEN, J. P., LIM, S. S., FESSLER, B. J., INANC, M., KAMEN, D. L., RAHMAN, A., STEINSSON, K., FRANKS, A. G., JR., SIGLER, L., HAMEED, S., FANG, H., PHAM, N., BREY, R., WEISMAN, M. H., MCGWIN, G., JR. & MAGDER, L. S. 2012. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 64, 2677–2686.

- PETTERSSON, S., BOSTRÖM, C., ERIKSSON, K., SVENUNGSSON, E., GUNNARSSON, I. & HENRIKSSON, E. W. 2015. Lifestyle habits and fatigue among people with systemic lupus erythematosus and matched population controls. *Lupus*, 24, 955–965.
- PICHURKO, B. M. 2012. Exercising your patient: Which test(s) and when? *Respiratory Care*, 57, 100–113.
- PISCHON, T., HANKINSON, S. E., HOTAMISLIGIL, G. S., RIFAI, N. & RIMM, E. B. 2003. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res*, 11, 1055–64.
- RALL, L. C., ROUBENOFF, R., CANNON, J. G., ABAD, L. W., DINARELLO, C. A. & MEYDANI, S. N. 1996. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Med Sci Sports Exerc*, 28, 1356–65.
- RAMEY, D. R., RAYNAULD, J. P. & FRIES, J. F. 1992. The health assessment questionnaire 1992. Status and review. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 5, 119–129.
- RAMSEY-GOLDMAN, R., SCHILLING, E. M., DUNLOP, D., LANGMAN, C., GREENLAND, P., THOMAS, R. J. & CHANG, R. W. 2000. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*, 13, 262–9.
- REKVIG, O. P. & VAN DER VLAG, J. 2014. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol*, 36, 301–11.
- RENAUDINEAU, Y. & YOUINOU, P. 2011. Epigenetics and autoimmunity, with special emphasis on methylation. *The Keio Journal of Medicine*, 60, 10–16.
- REUBEN, D. B., JUDD-HAMILTON, L., HARRIS, T. B. & SEEMAN, T. E. 2003. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51, 1125–1130.
- RICHARDSON, B., SCHEINBART, L., STRAHLER, J., GROSS, L., HANASH, S. & JOHNSON, M. 1990. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 33, 1665–73.
- RIPLEY, B. J. M., GONCALVES, B., ISENBERG, D. A., LATCHMAN, D. S. & RAHMAN, A. 2005. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 849.
- ROBB-NICHOLSON, L. C., DALTROY, L., EATON, H., GALL, V., WRIGHT, E., HARTLEY, L. H., SCHUR, P. H. & LIANG, M. H. 1989. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol*, 28, 500–5.
- RUIZ-IRASTORZA, G., RAMOS-CASALS, M., BRITO-ZERON, P. & KHAMASHTA, M. A. 2010. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69, 20–28.
- SALLIS, J. F. & SAELENS, B. E. 2000. Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. *Research quarterly for exercise and sport*, 71, 1–14.
- SALMON, J. E., MILLARD, S., SCHACHTER, L. A., ARNETT, F. C., GINZLER, E. M., GOURLEY, M. F., RAMSEY-GOLDMAN, R., PETERSON, M. G. & KIMBERLY, R. P. 1996. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *Journal of Clinical Investigation*, 97, 1348–1354.
- SANCHEZ, M. L., MCGWIN, G., JR., DURAN, S., FERNANDEZ, M., REVEILLE, J. D., VILA, L. M. & ALARCON, G. S. 2009. Factors predictive of overall health over the course of the disease in patients with systemic lupus erythematosus from the LUMINA cohort (LXII): use of the SF-6D. *Clin Exp Rheumatol*, 27, 67–71.
- SCHIENKIEWITZ, A., MENSINK, G., KUHNERT, R. & LANGE, C. 2017. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland.
- SCHMEDING, A. & SCHNEIDER, M. 2013. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 27, 363–75.

- SCHULZ, K.-H., MEYER, A. & LANGGUTH, N. 2012. Körperliche Aktivität und psychische Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 55, 55–65.
- SCHUR, P. H. 1995. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4, 425–437.
- SCHWARZ, R., KRAUSS, O. & HINZ, A. 2003. Fatigue in the general population. *Oncology Research and Treatment*, 26, 140–144.
- SEBASTIAO, E., GOBBI, S., CHODZKO-ZAJKO, W., SCHWINGEL, A., PAPINI, C., NAKAMURA, P., NETTO, A. & KOKUBUN, E. 2012. The International Physical Activity Questionnaire-long form overestimates self-reported physical activity of Brazilian adults. *Public health*, 126, 967–975.
- SELMAN, J. P., DE CAMARGO, A. A., SANTOS, J., LANZA, F. C. & DAL CORSO, S. 2014. Reference equation for the 2-minute walk test in adults and the elderly. *Respir Care*, 59, 525–30.
- SHAHID, A., WILKINSON, K., MARCU, S. & SHAPIRO, C. M. 2011. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales*. Springer.
- SHELLY, S., BOAZ, M. & ORBACH, H. 2012. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 11, A465–70.
- SIEGEL, M., HOLLEY, H. L. & LEE, S. L. 1970. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus. Comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1956–1965. *Arthritis Rheum*, 13, 802–11.
- SJÖSTRÖM, M., AINSWORTH, B., BAUMAN, A., BULL, F., CRAIG, C. & SALLIS, J. 2005. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)–short and long forms. *IPAQ core group*.
- SMETS, E., GARSEN, B., BONKE, B. D. & DE HAES, J. 1995. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*, 39, 315–325.
- SOLOMOU, E. E., JUANG, Y.-T., GOURLEY, M. F., KAMMER, G. M. & TSOKOS, G. C. 2001. Molecular basis of deficient IL-2 production in T-cells from patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*, 166, 4216.
- SOMERS, E. C., THOMAS, S. L., SMEETH, L., SCHOONEN, W. M. & HALL, A. J. 2007. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. *Arthritis Rheum*, 57, 612–8.
- SOSA-REINA, M. D., NUNEZ-NAGY, S., GALLEGU-IZQUIERDO, T., PECOS-MARTÍN, D., MONSERRAT, J. & ÁLVAREZ-MON, M. 2017. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BioMed research international*, 2017.
- TAN, E. M., COHEN, A. S., FRIES, J. F., MASI, A. T., MCSHANE, D. J., ROTHFIELD, N. F., SCHALLER, J. G., TALAL, N. & WINCHESTER, R. J. 1982. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25, 1271–7.
- TENCH, C. M., MCCARTHY, J., MCCURDIE, I., WHITE, P. D. & D'CRUZ, D. P. 2003. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)*, 42, 1050–4.
- TROIANO, R. P., BERRIGAN, D., DODD, K. W., MASSE, L. C., TILERT, T. & MCDOWELL, M. 2008. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40, 181–188.
- TROOSTERS, T., GOSSELINK, R. & DECRAMER, M. 1999. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*, 14, 270–4.
- TSOKOS, G. C., LO, M. S., REIS, P. C. & SULLIVAN, K. E. 2016. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 12, 716–730.
- TUDOR-LOCKE, C. & BASSETT, D. R. 2004. How many steps/day are enough? *Sports medicine*, 34, 1–8.
- UMARE, V., PRADHAN, V., NADKAR, M., RAJADHYAKSHA, A., PATWARDHAN, M., GHOSH, K. K. & NADKARNI, A. H. 2014. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, and IL-1beta) on clinical manifestations in Indian SLE patients. *Mediators Inflamm*, 2014, 385297.



- VAN DEN BERG, R., BARALIAKOS, X., BRAUN, J. & VAN DER HEIJDE, D. 2012. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 51, 1388–1396.
- VAN VOLLENHOVEN, R., VOSKUYL, A., BERTSIAS, G., ARANOW, C., ARINGER, M., ARNAUD, L., ASKANASE, A., BALÁŽOVÁ, P., BONFA, E., BOOTSMA, H., BOUMPAS, D., BRUCE, I., CERVERA, R., CLARKE, A., CONEY, C., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., CZIRJÁK, L., DERKSEN, R., DORIA, A., DÖRNER, T., FISCHER-BETZ, R., FRITSCH-STORK, R., GORDON, C., GRANINGER, W., GYÖRI, N., HOUSSIAU, F., ISENBERG, D., JACOBSEN, S., JAYNE, D., KUHN, A., LE GUERN, V., LERSTRØM, K., LEVY, R., MACHADO-RIBEIRO, F., MARIETTE, X., MISSAYKEH, J., MORAND, E., MOSCA, M., INANC, M., NAVARRA, S., NEUMANN, I., OLESINSKA, M., PETRI, M., RAHMAN, A., REKVIG, O. P., ROVENSKY, J., SHOENFELD, Y., SMOLEN, J., TINCANI, A., UROWITZ, M., VAN LEEUW, B., VASCONCELOS, C., VOSS, A., WERTH, V. P., ZAKHAROVA, H., ZOMA, A., SCHNEIDER, M. & WARD, M. 2017. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 554.
- WALPORT, M. J., DAVIES, K. A. & BOTTO, M. 1998. C1q and Systemic Lupus Erythematosus. *Immunobiology*, 199, 265–285.
- WARBURTON, D. E. & BREDIN, S. S. 2016. Reflections on physical activity and health: what should we recommend? *Canadian Journal of Cardiology*, 32, 495–504.
- WARBURTON, D. E. R. & BREDIN, S. S. D. 2017. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*, 32, 541–556.
- WARD, M. M. 2004. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Womens Health (Larchmt)*, 13, 713–8.
- WARE, J. E., JR. & SHERBOURNE, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30, 473–83.
- WEBSTER, K., CELLA, D. & YOST, K. 2003. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*, 1, 79–79.
- WHO 2012. Recommended levels of physical activity for adults aged 18–64 years. Geneva: *World Health Organization*.
- WHO 2013. Global Physical Activity Questionnaire Analysis Guide. Geneva: *World Health Organization*.
- WHO, W. 2010. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: *World Health Organization*, 60.
- WINTJEN, L. & PETERMANN, F. 2010. Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI-II). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 58, 243–245.
- YUEN, H. K., HOLTHAUS, K., KAMEN, D. L., SWORD, D. O. & BRELAND, H. L. 2011. Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*, 20, 1293–9.
- ZHANG, J., CHEN, X., HUANG, S., WANG, Y., LIN, W., ZHOU, R. & ZOU, H. 2018. Two-minute walk test: Reference equations for healthy adults in China. *PLoS one*, 13, e0201988–e0201988.

## **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

## Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. Baerwald bedanken.

Mein besonderes großer Dank gebührt meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. O. Seifert für die zahlreichen Möglichkeiten zu Kongressen zu fahren und Vorträge sowie Poster zu präsentieren sowie für die wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Weiterhin gilt mein Dank der Medizintechnischen Assistentin Cornelia Arnold. Frau Arnold stand mir stets helfend zur Seite und hat mich bei den Arbeiten im Labor sehr unterstützt.

Vielen Dank an meine großartige Familie, meine Eltern Evgeniy und Elena sowie an meine Tante Tatjana und Onkel Andrey, die mich die ganze Zeit über in jeder möglichen Form unterstützt haben.

Und nicht zuletzt geht der Dank vor allem an alle Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studie.

## Lebenslauf

[illegible]